Synthetische Forschungen zur Chemie des Eiweißes und der Eiweißspaltprodukte

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

WERNER BELITZ
aus Berlin

Tag der Promotion: 11. November 1940
Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1941

N 71

Referenten:

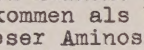
Prof. Dr. Schroeter
Prof. Dr. Mannich

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

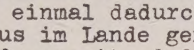
Allgemeiner Teil.

Der Eiweissbedarf des deutschen Volkes erfordert in erheblichem Umfange Einführung eiweisshaltiger Nahrungs- und Futtermittel. Grossdeutschland besitzt auf diesem wichtigen Gebiete der Ernährung noch nicht die wünschenswerte Autarkie. Es wird mit Erfolg angestrebt, durch Anbau und Hochzüchtung eiweissreicher Pflanzen, insbesondere der Sojabohne, diesem Mangel abzuhelfen. Aber auch die künstliche Synthese, wenn auch nicht der Eiweisskörper selbst, so doch ihrer Spaltprodukte ist ein Weg zu diesem Ziel, der heutzutage nicht mehr praktisch aussichtslos erscheint, denn man hat bei Tierversuchen durch Fütterung mit einem Gemisch der wichtigsten letzten hydrolytischen Spaltprodukte der Eiweisskörper, nämlich der α-Aminocarbonsäuren, wenigstens den normalen Eiweissgehalt des Körpers einige Zeit konstant erhalten können. Zweifellos wird man aber auf diesem Wege noch weiter kommen als bisher, einmal dadurch, dass man die Synthesen dieser Aminosäuren aus im Lande genügend vorhandenen Grundstoffen verbessert und andererseits dadurch, dass man diese Synthesen auch auf Kondensationsprodukte der einfachen Aminosäuren ausdehnt.

Die chemische Natur der Aminosäuren bedingt schon an sich deren ammoniumsalzartige Verbindung miteinander, und im Körper sind Fermente und Enzyme vorhanden, die aus diesen Ammoniumsalzen Amidverknüpfungen der Komponenten herbeizuführen vermögen. Solche Amidverknüpfungen können sich bei e i n e r α-Aminocarbonsäure auch i n t r a m o l e k u l a r vollziehen. Betrachtet man dies bei der einfachsten α-Aminocarbonsäure, dem Glykokoll oder Glycin, welches bipolar, also ein Salz der Formel $^{+}NH_3CH_2COO^{-}$ ist, so könnte durch amidartige Verknüpfung des Ammonium-ions mit dem Carboxyl-ion unter Wasserabspaltung zunächst ein cyklisches Imid der Formel (I)

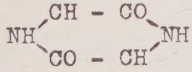


I

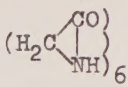


II

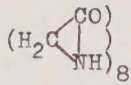
entstehen. Ein solches Gebilde ist ein dreigliedriger Ring, hat somit eine hohe "Ringspannung" und polymerisiert sich daher leicht. Ist x in der obigen Formel II gleich 2, so wird dieses binäre Molekül weiterhin Neigung haben, zu einem unitären Molekül der Formel



also einem stabilen sechsgliedrigen Ring zu verschmelzen. Ist x eine höhere Zahl, z.B. 6 oder 8, also



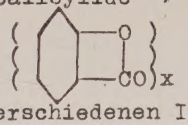
oder



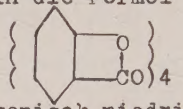
so werden sich die im einfachen Ring vorhandenen Spannungen, die man auch als Überschussvalenzen auffassen kann, gegenseitig ausgleichen, und diese höhermolekularen Polymoleküle werden als sol-

che grössere Beständigkeit haben.

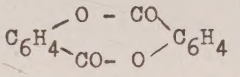
Solche Betrachtungen hat schon vor längerer Zeit G. S c h r o e t e r [1] gelegentlich seiner Ausführungen und Versuche über Polymoleküle u.s.w. angestelt. Z.B. hat er, um die Isomerie der polymeren Salicylide [2]



und das Verhalten der verschiedenen Isomeren dieser Art zu erklären, angenommen, dass etwa in dem sogenannten "Chloroform-Salicylid", dessen kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in verschiedenen Lösungsmitteln die Formel



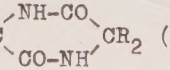
ergab, während ebullioskopisch niedrigere Werte (x=2 oder 3) erhalten wurden, ein wahres Polymolekül vorliegt, während z.B. das aus dem Chlorid der Salicylosalicylsäure mit Diäthylanilin erhaltene isomere Molekül



ein unitäres Molekül ist, und kryoskopisch wie ebullioskopisch das gleiche Molekulargewicht $C_{14}H_8O_4$ ergab. Letzteres Molekül wird, wie zu erwarten ist, leicht wieder zu Derivaten der Salicylosalicylsäure aufgespalten unter Bedingungen, bei denen das "Chloroform-Salicylid" noch keineswegs angegriffen wird. Es zeigt sich also, dass wahre Polymoleküle unter Umständen isomere unitäre Moleküle an Beständigkeit weit übertreffen können. Bei Verwendung solcher Reagentien freilich, die erfahrungsgemäss Depolymerisation herbeizuführen pflegen, wie z.B. schwache Natriumalkoholatlösung, werden auch die höheren Polymeren des Monosalicylids depolymerisiert, sie geben aber dann gleich einfache Salicylsäure.

Erwägungen dieser Art können auch für die Eiweiss-chemie Bedeutung haben und spielen daher auch bei Erklärungen für einige w.u. zu referierenden Versuche eine Rolle.

Dass u.a. sog. "Diacipiperazine", nämlich dimer zu formulierende Anhydride von α-Aminocarbonsäuren,

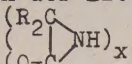


(R=H, Alkyl-, Aryl-gruppen oder verwickelter zusammengesetzte Rest), als Bausteine in natürlichen Eiweisskörpern aufzufassen sind, haben Eiweissforscher schon lange angenommen; Anm.)

---

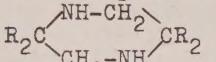
1) G. S c h r o e t e r , B.49, 2705 (1916)
2) G. S c h r o e t e r , B.52, 2224 (1919)

Anm.) Streng bewiesen ist diese Annahme freilich noch nicht, obgleich zahlreiche Versuche dazu unternommen worden sind, besonders von A b d e r h a l d e n und Mitarbeitern

nicht aber ist m.W. in der Literatur diskutiert worden, ob höhere Polymere der Formeln  gleichfalls solche Bausteine sein können, was mir wahrscheinlich ist.

Für die Nomenklatur der dimeren Anhydride der α-Aminocarbonsäuren, die im Verlauf meiner Darlegungen noch eine breite Rolle spielen, halte ich statt der bisherigen Benennung als Diacipiperazine, welche namentlich für die verwickelter zusammengesetzten Aminosäuren zu schleppend ist, eine andere Nomenklaturgrundlage für empfehlenswert, welche von den Vulgärnamen der einzelnen Aminosäuren ausgeht. Man könnte nämlich die dimeren Anhydride durch Anhängung der Silbe "An" - von Anhydrid abgeleitet - an diese Vulgärnamen und diese ganze Gruppe von Körpern mit dem kurzen Namen

---

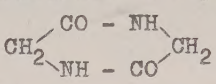
(H.132, 238 (1923); H.139, 169 (1924); H.148, 254 (1925); H.135, 180 (1924); H.139, 68 (1924). Vergl. auch M.Bergmann, Ann.d.Chem. 445, 17 (1925)). Letztere haben z.B. Eiweissabbauprodukte von noch hohem Molekulargewicht und auch Gelatine der Reduktion mit Natrium und Alkohol unterworfen und dabei Piperazine  erhalten, während offenkettige Polypeptide bei gleicher Reduktion keine Piperazine geben. Auch W r e d e (H.200, 133 (1931)) und Mitarbeiter haben ähnliche Versuche durchgeführt. Ferner hat man aus Ergebnissen röntgenographischer Untersuchungen auf das Vorhandensein von Diacipiperazinen in gewissen Eiweisskörpern geschlossen. Bei chemischen Umwandlungen der Eiweisskörper können nun aber Dipeptide in deren Anhydride, also in Diacipiperazine erst sekundär umgewandelt werden und deren ursprüngliches Vorhandensein vortäuschen, worauf besonders B r i g l (B.56, 1887 (1923); vergl. auch Abderhalden H.134, 113 (1924)) aufmerksam machte.

W a l d s c h m i d t - L e i t z (B.58, 1356 (1925)) hat ferner auf Grund negativ verlaufener Versuche, das einfachste Diacipiperazin unter physiologischen Bedingungen mit Enzymen des tierischen Verdauungstraktes hydrolytisch zu spalten, das Vorhandensein von Diacipiperazinen im natürlichen Eiweiss im allgemeinen in Frage gestellt. Man kann aber hier den Einwand erheben, dass diese Kritik auf eine zu schmale experimentelle Basis gestellt ist, und dass man für solche kritischen Versuche Verbindungen oder Gemische von Diacipiperazinen mit Aminosäuren und Polypeptiden anwenden müsste, weil wohl niemand n u r Diacipiperazine in natürlichen Eiweisskörpern vermutet. Andererseits spricht der Umstand, dass sich aus den offenkettigen Dipeptiden u-s-w- so leicht ringförmige Diacipiperazine bilden, auch für deren Bildung im Eiweißstoffwechsel.

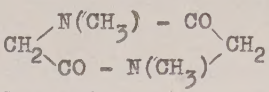
Ich verweise noch auf folgende Literatur zu dieser Frage:

R.O. H e r z o g H.141, 158 (1924)
R.O. H e r z o g u. E. Krahn H.134, 290 (1923)
B r i l l Ann.d.Chem. 434, 204 (1923)
N.J. G a v r i l o w Bioch.Z. 271, 292 (1934)
N.J. G a v r i l o w Bl. 2,5e Ser. t.5, 973 (1937)

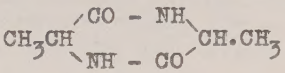
"Ane" bezeichnen. Das einfachste Diacipiperazin, das sich von Glycin ableitet, ist demnach als G l y c i n a n



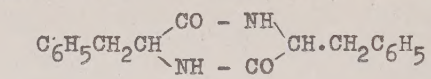
das des Sarkosins als S a r k o s i n a n



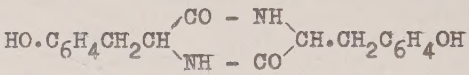
das des Alanins als A l a n i n a n



das des Phenylalanins als P h e n y l a l a n i n a n

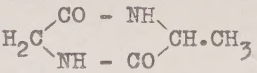


das des Tyrosins als T y r o s i n a n

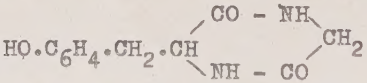


u.s.w. zu benennen.

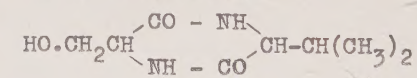
Diejenigen "Ane", welche sich aus zwei verschiedenen α-Aminocarbonsäuren zusammensetzen, werden durch Anhängung der Silbe "an" an die beiden Vulgärnamen benannt, das Anhydrid aus Glycin und Alanin heisst also Glycinalaninan



das aus Tyrosin und Glycin Tyrosinglycinan

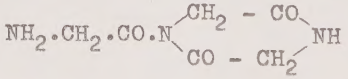


das aus Serin und Valin Serinvalinan

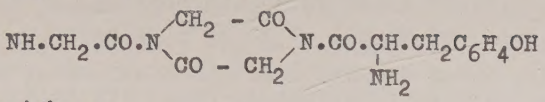


u.s.w.

Zum Unterschied zu diesen letzteren unsymetrischen, d.h. also zusammengesetzten "Anen" sind bei dimeren Anhydriden, an deren N-Atome noch andere Aminosäure- oder Polypeptidreste verkettet sind, die Namen dieser Reste dem Namen des betreffenden "Ans" anzuhängen oder vorauszustellen. Ein Glycinan, bei dem z.B. an einem N-Atom ein Glycylrest hängt, oder bei dem an beiden N-Atome je eine Glycyl- und Tyrosylgruppe hängen, wäre mit N-Glycyl-glycinan



oder mit N-Glycyl-N-Tyrosyl-glycinan



u.s.w. zu bezeichnen.

Die Synthesen der α-Aminocarbonsäuren sind bisher im wesentlichen nach zwei Methoden durchgeführt worden.

1. Man hat in α-Stellung der Fettsäuren ein Halogenatom eingeführt und die α-Halogenfettsäuren durch Einwirkung von Ammoniak oder Aminen in die α-Aminocarbonsäuren oder α-Alkylaminocarbonsäuren verwandelt. Jedoch hat diese Methode verschiedene Schwierigkeiten, besonders bei Bereitung der niedermolekularen Aminosäuren, einmal deshalb, weil das Ammoniak bei Einwirkung auf Halogenalkyle und auch auf die α-Halogenalkylcarbonsäuren neben primären auch sekundäre und tertiäre Amine bildet, also z.B. bei Chloressigsäure neben Aminoessigsäure auch $NH(CH_2COOH)_2$ und $N(CH_2COOH)_3$ u.s.w.. ferner deshalb, weil es nicht ganz leicht ist, die in Wasser leicht löslichen einfachen Aminosäuren von dem gleichzeitig gebildeten Chlorammonium abzutrennen und drittens, weil diese Umsetzung meist nur in verdünnt wässerigen Lösungen durchgeführt werden kann, so dass zur Isolierung der Säuren also schliesslich grosse Mengen Wasser verdampft werden müssen.

2. Die Umsetzung der Cyanhydrine von Aldehyden und Ketonen mit Ammoniak u.s.w. Auch diese Methode hat Nachteile. Zur Herstellung der Cyanhydrine lässt man auf die Aldehyde und Ketone Blausäure einwirken, deren hohe Giftigkeit bei Arbeiten mit grösseren Mengen besondere Vorsichtsmassregeln erfordert. Auch ist die Umsetzung der Aldehyd- oder Keton-cyanhydrine mit Ammoniak zu den Aminonitrilen namentlich bei den höhermolekularen und verwickelter zusammengesetzten Körpern zuweilen eine nicht glatt verlaufende Reaktion, abgesehen davon, dass die Verseifung der Nitrilgruppen der Aminocarbonsäurenitrile zu Carboxylgruppen und die dann folgende Isolierung der entstandenen α-Aminocarbonsäure häufig Schwierigkeiten macht, die nicht immer leicht zu überwinden sind.

Andere Methoden, die hier und da zur Herstellung von α-Aminocarbonsäuren verwendet worden sind, wie z.B. die der Asparaginsäure durch Reduktion des Oxims der Oxalessigsäure, sind in ihren einzelnen Phasen so verwickelt und unglatt, dass sie für Synthesen in grösserem Maßstabe aus diesem Grunde und auch wegen der Kostspieligkeit des Ausgangsmaterials nicht in Betracht kommen können. Deren Erörterung kann also hier unterbleiben.

G. S c h r o e t e r und seine Mitarbeiter haben nun neue Methoden ausgearbeitet. Sie stützen sich in erster Linie auf die Beobachtung S c h r o e t e r s , dass die Amide von Sulfosäuren durch Eintragung in Chlorsulfonsäure glatt in Sulfosäurechloride und Sulfamidsäure gespalten werden, und zwar meistens schon bei niedrigen Temperaturen entsprechend der Gleichung

$$Ar.SO_2NH_2 + Cl.SO_3H = Ar.SO_2Cl + NH_2SO_3H.$$

Die gleiche Art der Spaltung durch Chlorsulfonsäure findet auch statt bei am Stickstoff monoalkylierten Sulfamiden, z.B.

$$Ar.SO_2NH.CH_3 + Cl.SO_3H = Ar.SO_2Cl + CH_3NH.SO_3H.$$

Es entstehen also neben den Arylsulfochloriden dabei N-Alkylsulfamidsäuren. Bei tertiären Sulfamiden hängt die Spaltbarkeit durch Chlorsulfonsäure von der Natur der Substituenten am Stickstoff ab: Dialkylamide der Sulfosäure werden durch Chlorsulfonsäure kaum angegriffen, dagegen wird z.B. N-Methylacetyltoluolsulfamid zu Arylsulfochlorid und zunächst N-Methylacetylsulfamidsäure zerlegt, u.s.w. Eigenartiges Verhalten zeigen aber die freier Arylsulfamidofettsäuren bei der Chlorsulfonsäurespaltung.

Diese Arylsulfamidofettsäuren $Ar.SO_2NH.CH_2COOH$, insbesondere Benzol- oder Toluolsulfamidoessigsäure, sind nach S c h r o e t Beobachtungen besonders einfach dadurch erhältlich, dass man Benzol- oder Toluolsulfamid in konzentrierter wässerig alkalischer Lösung mit Chloressigsäure oder anderen α-Halogenfettsäuren erwärmt. Die Reaktion verläuft dann z.B. nach der Gleichung

$$C_7H_7SO_2NH.Na + Cl.CH_2COONa = C_7H_7SO_2NH.CH_2COONa + Na.Cl$$

Die freie Toluolsulfamido-essigsäure, kurz Toluolsulfonglycin oder Ts-glycin (Ts=Toluolsulfonrest) genannt, $C_7H_7SO_2NH.CH_2COOH$(II ist in kaltem Wasser schwer löslich, wird daher aus der wässerigen Lösung durch Mineralsäuren gefällt. Nebenprodukte entstehen nicht, nur zuweilen tritt spurenweise Toluolsulfonimido-di-essigsäure $C_7H_7SO_2N(CH_2COOH)_2$(IV) auf.

Die Chlorsulfonsäurespaltung des Ts-glycins (s.o.) ist schon in der Dissertationsarbeit von Gustav T h i e s [10] behandelt worden, ebenso wie die Spaltung des Ts-Sarkosins und des Ts-Alanin Der Verlauf dieser Spaltung ist wie gesagt eigenartig und z.T. verwickelt: es tritt Entwicklung von Kohlenoxyd auf, der Fettsäureres wird also zerlegt. Bezügl. der Einzelheiten kann hier auf die zitierte Arbeit verwiesen werden.

Die Kohlenoxydentwicklung tritt auch auf bei Behandlung der Chloride der Ts-α-Aminocarbonsäuren mit Chlorsulfonsäure, bleibt aber aus, wenn die Carboxylgruppe verestert oder amidiert ist. In diesen Fällen verläuft die Chlorsulfonsäurespaltung fast stets normal, also z.B. der Gleichung entsprechend: (Ts = $C_7H_7SO_2$)

$$Ts.NH.CH_2COOR + Cl.SO_3H = Ts.Cl + HO_3S.NH.CH_2COOR$$

Auch dieses Verhalten ist in den Dissertationsarbeiten von Gustav T h i e s (l.c.) und Fritz M ü l l e r [11] bereits dargelegt und erörtert worden. Es wird l.c. auch darauf hingewiesen, dass diese Spaltungen ideale Kreisprozesse in sich enthalten, weil man aus dem Toluolsulfochlorid (oder Benzolsulfochlorid, o,p-Toluoldisulfochlorid u.s.w.) mit Ammoniak wieder quantitativ das Toluolsulfamid oder die anderen Arylsulfamide regenerieren und somit für die Erneuerung der Reaktionsfolge bereitstellen kann. Die Reaktionsgleichung ist folgende:

$$Ar.SO_2Cl + 2\ NH_3 \longrightarrow Ar.SO_2NH_2 + NH_4Cl.$$

---

10) Gustav T h i e s , Inaug.Diss. Berlin 1935 Univers.
11) Fritz M ü l l e r , Inaug.Diss. Berlin 1937 Univers.

Die neben den Arylsulfochloriden entstehenden Sulfamido-fettsäure-ester fallen bei der Chlorsulfonsäurebehandlung, besonders wenn man dem Gemisch Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff oder nur letzteren allein zusetzt, kristallinisch aus. Das Toluolsulfochlorid bleibt in Lösung und wird dann, wie angegeben, zum Amid regeneriert. Diese Sulfamidofettsäureester werden schon durch wenig Wasser hydrolysiert zu Alkoholen, Schwefelsäure und freien Aminocarbonsäuren, die leicht trennbar sind.

$$HO_3S.NH.CH_2COOR + 2\ H_2O = H_2SO_4 + NH_2CH_2COOH + ROH$$

Man kann auch z.B. den aus Toluolsulfonglycin besonders leicht gewinnbaren Sulfamidoessigsäure-methylester (V) mit Methylalkohol zu dem methylschwefelsaurem Salz des Amidoessigsäure-methylesters (VI) alkoholysieren nach der Gleichung:

$$\underset{(V)}{HO_3S.NH.CH_2COOCH_3} + CH_3OH \longrightarrow CH_3O_4S.NH_3CH_2COOH_3 \quad (VI),$$

ein Verfahren, das mir bei meiner Arbeit in weiter unten zu schildernder Weise gute Dienste geleistet hat.

In der citierten Arbeit von Gustav T h i e s ist nun noch eine weitere Umwandlung des leicht gewinnbaren C h l o r i d s (VII) des Toluolsulfonglycins beschrieben. Dieses Chlorid wird nämlich durch tertiäre Amine, wie Trimethylamin, glatt in Trimethylammoniumchlorid und Ditoluolsulfon-diacipiperazin, also in das dimere Anhydrid verwandelt, das nach der weiter oben empfohlenen Nomenklatur als N-Toluolsulfonglycinan (VIII) bezeichnet werden kann:

$$2\ C_7H_7SO_2NH.CH_2COCl + 2\ N(CH_3)_3 = C_7H_7SO_2N\begin{matrix}CO\text{-}CH_2\\ \diagdown\\ \diagup\\ CH_2\text{-}CO\end{matrix}N.SO_2C_7H_7 \quad (VIII)$$

(VII) $+ 2\ N(CH_3)_3HCl.$

Dieses N-Toluolsulfon-glycinan wird wiederum bei ganz niedriger Temperatur durch Chlorsulfonsäure in Tetrachlorkohlenstoff in das gelöst bleibende Toluolsulfochlorid und die ausfallende Glycinan-N-disulfosäure (IX) verwandelt; letztere lässt dann bei Alkoholyse das freie Glycinan (Diacipiperazin) selber gut kristallisiert und in sehr reiner Form entstehen. Diese Vorgänge werden durch die folgenden beiden Gleichungen wiedergegeben:

$$C_7H_7SO_2N\begin{matrix}CH_2\text{-}CO\\ \diagdown\\ \diagup\\ CO\text{-}CH_2\end{matrix}N.SO_2C_7H_7 + 2\ Cl.SO_3H \longrightarrow 2\ C_7H_7SO_2Cl + HO_3S.N\begin{matrix}CH_2\text{-}CO\\ \diagdown\\ \diagup\\ CO\text{-}CH_2\end{matrix}N.SO_3H \quad (IX)$$

$$HO_3S.N\begin{matrix}CH_2\text{-}CO\\ \diagdown\\ \diagup\\ CO\text{-}CH_2\end{matrix}N.SO_3H + 2\ CH_3OH \longrightarrow 2\ HO_3S.OCH_3 + NH\begin{matrix}CH_2\text{-}CO\\ \diagdown\\ \diagup\\ CO\text{-}CH_2\end{matrix}NH \quad (X)$$

Diese Methode ist also ein neues schönes Verfahren zur Erlangung reinen Diacipiperazins oder Glycinans. Dennoch schien es mir noch nicht ideal zu sein. Das Chlorid des Ts-glycins, $C_7H_7SO_2NH.CH_2COCl$, kann nämlich nur mittels Phosphorpentachlorid in Lösungsmitteln oder mittels Thionylchlorid aus Ts-glycin bereitet werden, und zur Herstellung von 1 kg Glycinan verbraucht man theoretisch etwa 2 kg Thionylchlorid, das zwar aus Schwefelchlorid (SCl_2) und Schwefeltrioxyd (SO_3), also wohlfeilen Ausgangsstoffen, gewonnen wird, aber doch z.Zt. noch einen verhältnismässig hohen Preis hat.

Ich versuchte daher die Umwandlung des Ts-glycins in Ts-glycinan auf wohlfeilere Weise zu bewirken. Im allgemeinen befriedigten die dabei erhaltenen Ergebnisse nicht, jedoch machte ich die Beobachtung, dass man anscheinend vom Ts-glycin zum Ts-glycinan auch dadurch gelangen kann, dass man erstens mit submolaren Mengen Thionylchlorid in Lösungsmitteln, wie z.B. Chlorbenzol, behandelt, wobei Ts-glycyl-Ts-glycin

$$C_7H_7SO_2NH.CH_2CO \diagdown N.CH_2COOH \qquad (XI)$$
$$C_7H_7SO_2 \diagup$$

als Zwischenprodukt auftritt. Aber es ist mir noch nicht gelungen, diese Methode, die im Versuchsteil beschrieben wird, zu einer im Grossen beherrschbaren auszugestalten.

Es wurde weiter oben schon meine Beobachtung angegeben, dass Glycinmethylester-N-sulfosäure (Formel V) durch Erwärmen mit Methanol alkoholytisch in das methylschwefelsaure Salz des Glycinmethylesters (Formel VI) verwandelt wird. Ich habe vergeblich versucht, dieses Salz kristallinisch zu erhalten, und da das nicht gelang, habe ich das methylschwefelsaure Salz in das wohlkristallisierte Chlorhydrat des Glycin-methylesters verwandeln müssen, was in der im Versuchsteil angegebenen Weise auch einfach und mit ziemlich befriedigender Ausbeute gelingt.

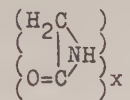
Wird dieses Salz $HCl.NH_2CH_2COOCH_3$ (XII) in fein verteiltem Zustande in einem trockenen Benzol-Benzingemisch suspendiert und mit trockenem Ammoniak behandelt, so wird das Chlorion als Chlorammonium herausgenommen, und der freie Aminoessigsäure-methylester (Glycin-methylester) geht in Lösung [12]. Nun wird dieser Lösung durch wiederholtes Schütteln mit wenig Wasser der Ester entzogen und seine wässerige Lösung bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, wobei sich Diacipiperazin (Glycinan) allmählich ausscheidet. Bei Versuchen mit kleineren Mengen Glycin-methylester (20 g bis 70 g) wurde auf diese Weise das Glycinan in 80-85%iger Ausbeute erhalten. Die so gewonnenen Präparate waren aber nicht so rein, wie die aus Ts-glycinan mit Chlorsulfonsäure u.s.w. dargestellten Produkte (s.o.), insbesondere gaben sie im Gegensatz zu reinem Glycinan mit natronalkalischer Kupferlösung stets deutliche B i u r e t - R e a k t i o n .

Als die obige Umsetzung dann mit grösseren Mengen (ca.140 g) Glycin-methylester-chlorhydrat wiederholt wurde, zeigte schon die Menge des ausgeschiedenen vermutlichen Chlorammoniums einen zum erheblichen Teil anderen Verlauf an. Es war nicht nur die theoretische Menge NH_4Cl, sondern auch ein anderer in Wasser und Alkoholen viel schwerer löslicher Körper ausgeschieden, der mit natronalkalischer Kupferlösung starke Biuret-Reaktion gab. Auch wurde aus dem Wasserextrakt der Benzol-Benzinlösung durch Stehenlassen Glycinan (Diacipiperacin) in nur etwa 1/3 der theoretisch berechneten Menge gewonnen. Es war nicht leicht, den in dem Benzin-Benzolgemisch unlöslichen Begleitkörper von dem Chlorammonium vollkommen zu trennen und in analysenreinem Zustand zu erhalten. Es ist wichtig, dass er weder basischen noch sauren Charakter hatte und analytisch annähernd der Formel C_2H_3ON entsprechende Zahlen ergab.

---

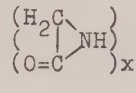
12) Vgl. D.R.P. 629 807

Es lag also ein Polymeres der Formel XIII

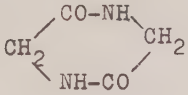


XIII

vor, dessen Molekulargewicht aber wegen seiner Schwerlöslichkeit in den meisten Lösungsmitteln kryoskopisch nicht genau bestimmt werden konnte. In Ameisensäure löst sich das Produkt bei längerem Kochen auf, und es kristallisiert beim Erkalten ein anderer Körper aus, der sich durch Analyse, Molekulargewicht und die typischen Umwandlungen als reines Glycinan (Diacipiperazin) erwies. Es muss also eine Depolymerisation von

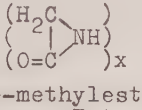


zu



stattgefunden haben.

Die Bildung des Polymeren



aus dem Aminoessigsäure-methylester (Glycin-methylester) ist m.E. so zu erklären, dass dieser Ester sich in erster Phase monomolekular kondensiert nach der Gleichung:

und dass das so entstehende α-Lactam der Aminoessigsäure sich polymerisiert wegen der ihm innewohnenden hohen Ringspannung (Überschuss- oder Molekular- Valenzen); nur z.T. entsteht dabei das unitär-molekulare Glycinan (Diacipiperazin), ein anderer Teil gibt höhermolekulare Polymere. Offenbar tritt diese letztere Polymerisation bevorzugt unter noch nicht genauer ermittelten Bedingungen in den Lösungen des Glycin-methylesters in indifferenten Lösungsmitteln (Benzin-Benzol) ein, während sich aus den Lösungen des Glycinmethylesters in Wasser bevorzugt Glycinan (Diacipiperazin) bildet. Die starke Biuret-Reaktion des hochpolymeren Aminoessigsäurelactams (Formel XIII) oder Glycinimid genannt, scheint mir darauf hinzuweisen, dass dieses den natürlichen Eiweisskörpern näher steht als das Glycinan, welches keine Biuret-Reaktion gibt.

P f e i f f e r [13] und Mitarbeiter haben nachgewiesen, dass die unitäre Moleküle darstellenden Anhydride der α-Aminocarbonsäuren, wie das Glycinan und seine Homologen (sog."Diacipiperazine" oder "Ane") sich mit freien α-Aminocarbonsäuren und deren Estern zu Polymolekülen vereinigen, und dass auf Eiweisstoffe (Wolle, Seide, Leder u.s.w.) substantiv ziehende Farbstoffe sich auch mit diesen

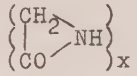
---

13) P. P f e i f f e r und O. Angern H.143, 265 (1925)
H.164, 182 (1927)
Vergl. B e r g m a n n Ann.d.Chem. 445, 17 (1925)

"Anen" polymolekular verbinden [14]. Aus diesen Versuchsergebnissen kann man Vorstellungen über den Einbau der "Ane" (Diacipiperazine) in die natürlichen Eiweisskörper gewinnen.

Aber solche Vorstellungen werden noch klarer, wenn man die monomolekularen Anhydride, also die α-Aminocarbonsäurelactame

als solche Bausteine annimmt, weil diese Gebilde, wie schon oben erwähnt, wegen der ihnen innewohnenden Überschussvalenzen noch viel grössere Neigung haben, zu Polymolekülen zusammenzutreten. Wahrscheinlich sind aber sowohl "Ane" als auch α-Lactame neben den Polypeptiden Komponenten der natürlichen Eiweisse; und wahrscheinlich sind auch im Molekülverband letztere in erstere umwandelbar, denn ich habe ja oben zeigen können, dass polymeres Aminoessigsäurelactam (Glycinimid)

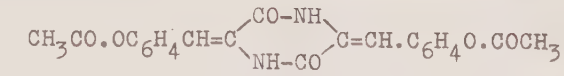


durch Ameisensäure in Glycinan (Diacipiperazin) verwandelt wird.

Das Glycinan ist aber nicht nur deshalb wichtig, weil es wahrscheinlich - und die Vermutung ist stark gestützt - als ein Baustein des Eiweisses in der Natur vorkommt. Es ist vielmehr Grundsubstanz zu zahlreichen Synthesen höhermolekularer "Ane" geworden, da die Methylengruppen infolge ihrer Nachbarstellung zu je einer der beiden CO-Gruppen reaktiv geworden sind, und der Körper selbst wegen der Einfachheit der Methoden zu seiner Synthese wohlfeil herzustellen ist.

Die Grundlagen zu diesen Synthesen haben Arbeiten japanischer Chemiker, S a s a k i ' s [15] und Mitarbeiter, gegeben: Dieser hatte das Glycinan mit Aldehyden, besonders aromatischen, mittels Essigsäureanhydrid-Natriumacetat, zu Bis-arylidenglycinanen kondensiert nach der Schemagleichung:

Ich habe die Ausbeute an diesen Arylidenglycinanen z.B. an p-Acetoxybenzyliden-glycinan,



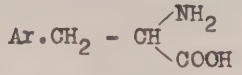
(XIV)

durch Änderung der Mengenverhältnisse der Reagentien etwas verbessern können; die Methode auch auf nichtaromatische Aldehyde oder Ketone auszudehnen, ist aber bisher nicht gelungen.

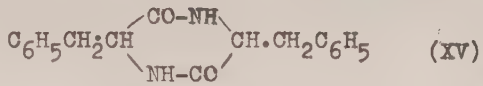
---

14) P. P f e i f f e r, Ztschr.angew.Chem. 39, 253 (1926)
15) T. S a s a k i , B.54, 163 (1921) u.a.O.

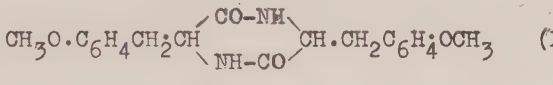
S a s a k i hat diese Arylidenglycinane meist nur durch Reduktion mit Jodwasserstoff in α-Aminocarbonsäuren



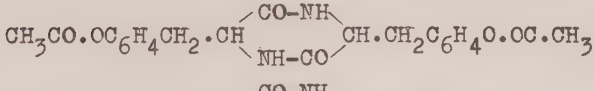
umwandeln können. Es ist aber s chon in der citierten Arbeit von G. T h i e s dargelegt, dass man die Arylidenglycinane durch Reduktion mit Wasserstoff und nickelhaltigen Katalysatoren unmittelbar in die höhermolekularen "Ane", wie Phenylalaninan (XV), p-Methoxyphenylalaninan (XVI), p-Acetoxyphenylalaninan (XVII) oder Tyrosinan (XVIII)



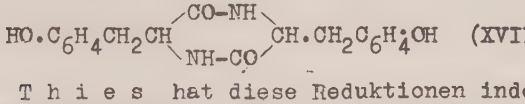
(XV)



(XVI)



(XVII)

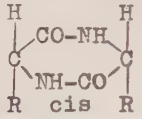


(XVIII)

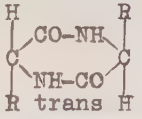
umwandeln kann. T h i e s hat diese Reduktionen indessen nur in kleinen Mengen durchgeführt und die entstehenden Produkte nur analytisch festgelegt.

Ich habe die Produkte in grösseren Mengen dargestellt, ihre eingehende Untersuchung vorgenommen und besonders bei dem Tyrosinan bemerkenswerte neue Ergebnisse erzielt.

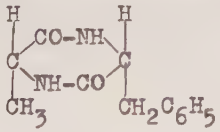
Während das Glycinan selbst und seine N-substituierten Derivate, z.B. das Sarkosinan, nur in einer Form auftreten können, sind nach den Anschauungen der Raumchemie bei den C-substituierten homologen "Anen" zwei stereoisomere Formen, eine cis- und eine trans-Form zu erwarten,

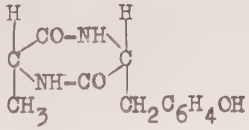


und



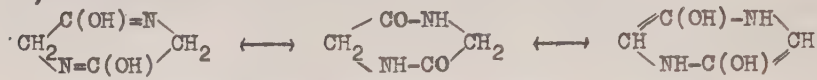
von denen jede noch in optisch-isomere Formen spaltbar sein muss, so dass es also 4 Alaninane, Phenylalaninane, Tyrosinane u.s.w. geben muss. Das ist für die Eiweisschemie - soweit "Ane" Bausteine von Eiweisskörpern sind - wichtig, weil sich angesichts dieser Stereoisomeren die Zahl der aus den gleichen α-Aminocarbonsäuren aufgebauten möglichen isomeren "sym. Anen" verdoppelt. Die Zahl der Isomeriemöglichkeiten wird noch grösser, wenn g e m i s c h t e "asym. Ane", wie Phenylalaninalaninan, Tyrosinalaninan u.s.w.



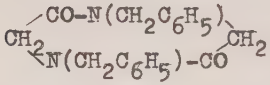


u.s.w. als Bestandteile in das Eiweissmolekül eingebaut sind. Da die subtilen Verschiedenheiten der Lebewesen und der Lebensvorgänge hauptsächlich auf die Verschiedenheit der Natur der Proteine in den Zellen und Organen zurückzuführen sind, aus den Proteinen aber nur verhältnismässig wenige Bausteine (Aminosäuren) erhalten worden sind, ist eine erhebliche Vermehrung der Isomeriemöglichkeiten beim Aufbau der Proteine für die Kenntnis der Lebensvorgänge sehr bedeutsam.

Bisher sind aber stereoisomere "Ane" (Diacipiperazine) m.W. noch nicht aufgefunden oder in der Literatur beschrieben worden. Man hat zwar hier und da Isomerien beobachtet, die aber von desmotropen Formen des Glycinans u.s.w. abgeleitet worden sind; nämlich

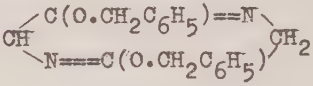


z.B. sind 2 isomere Benzylglycinane bekannt, die man als



(XIXa)

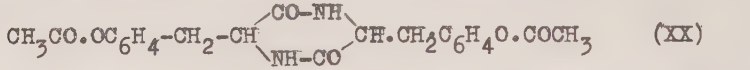
und



(XIXb)

formuliert Anm.).

Aus dem rac.-O-Acetyltyrosinan (Formel XX)



(XX)

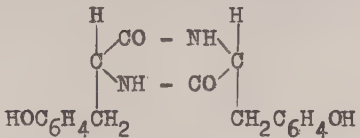
welches durch katalytische Reduktion des Bis-p-Acetoxybenzylidenglycinan (Formel XIV) glatt gewonnen wird, ist es mir nun gelungen, stereoisomere Formen des Tyrosinans zu isolieren, durch eine Reihe von Abkömmlingen zu charakterisieren und die stereoisomeren Tetrajodtyrosinane z.T. in optische Antipoden zu spalten.

Während eine Zerlegung des unmittelbar gewonnenen O-Acetyltyrosinans noch nicht gelang, lässt sich das aus diesem durch gelinde Verseifung entstehende Tyrosinan selber durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol u.s.w. in zwei durch ihre Schmelzpunk-

---

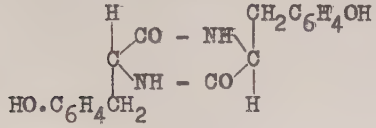
Anm.) N-Benzylglycinan (Formel XIXa) ist durch Kondensation von N-Benzylglycinester (A.T. M a s o n und R. Winder, Soc. 65, 187 (1894)) sowie auch von N-Benzylglycinchlorid (C. M a n n i c h und R. Kuphal, B.45, 314 (1912)) dargestellt worden. Aus einem Disilbersalz des Glycinans durch Umsetzung mit Benzychlorid ist das als das O-Dibenzylderivat des Glycinans (Formel XIXb) (P. K a r r e r , Helv.chim. Acta 6. 1108 (1923)) aufzufassende Isomere erhalten worden. Abgesehen von der Verschiedenheit der Schmelzpunkte unterscheidet sich das letztere Isomere von dem ersteren dadurch, dass dieses durch Kochen mit Salzsäure nicht gespalten werden konnte, während jenes durch Salzsäure in Benzylchlorid und Glycinan zerlegt wurde.

te (F.= 280° - 281° Zers. und F.= 293° - 294° Zers.), Löslichkeiten und andere Eigenschaften unterschiedene Isomere



XXIa

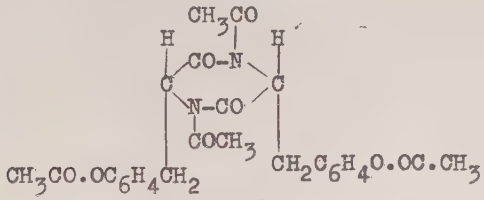
und



XXIb

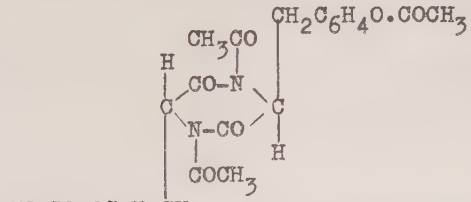
zerlegen, deren Verschiedenheit nur durch Stereoisomerie erklärbar ist.

Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid wird O-Acetyltyrosinan in tetraacetylierte Produkte verwandelt, die sich durch fraktionierte Kristallisation noch leichter als das Gemisch der Tyrosinane selbst in zwei stereoisomere Formen (F.= 136° - 138° und F.= 208° - 210°) zerlegen lassen.



XXIIa

und



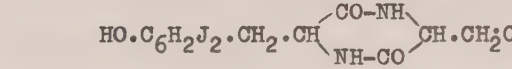
XXIIb

Durch Verseifung dieser Tetraacetyltyrosinane (XXIIa u.b) erhält man wiederum dieselben beiden stereoisomeren Tyrosinane (Form.XXIa u.b), die durch Zerlegung des Rohtyrosinans schon erhalten worden waren. es ist daher ausgeschlossen, dass etwa die Isomerie der Tetraacetyltyrosinane auf Stellungsisomerie (2 Acetylgruppen einmal am Ringstickstoff und andererseits an die Ring-CO-gruppen gebunden) beruht.

Durch Methylierung der stereoisomeren Tyrosinane wurden isomere p-Methoxyphenylalaninane erhalten, deren eines schon durch katalytische Reduktion des Bis-p-Methoxybenzylidenglycinans gewon-

nen worden war [19]. Durch Benzolsulfonierung der Tyrosinane wurden ebenfalls zwei durch ihre Schmelzpunkte stark unterschiedene, in Alkali nicht lösliche O-Benzolsulfonyltyrosinane erhalten, welche also die Benzolsulfongruppen in den Phenolgruppen enthalten müssen.

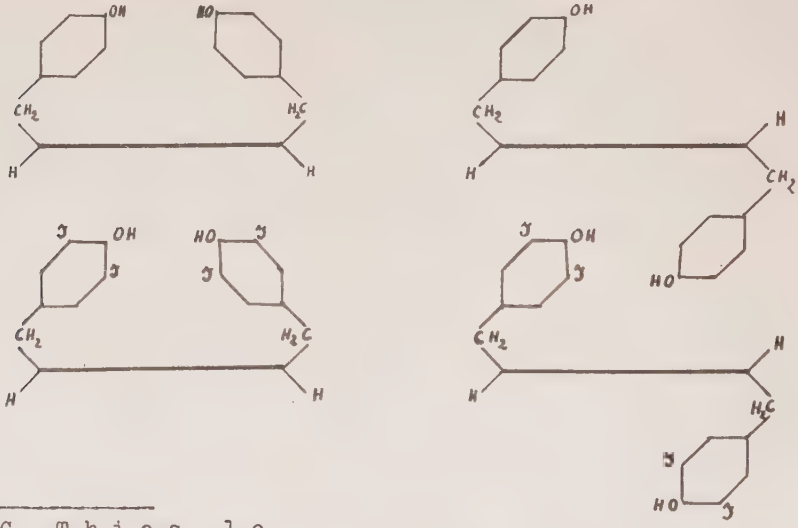
Unterschiede zwischen beiden stereoisomeren Tyrosinanen fand ich ferner bei Kernsubstitutionen, von denen ich besonders die Jodierungen eingehender untersuchte, denn die Jodprodukte sind besonders interessant wegen ihrer Beziehung zu dem Hormon der Schilddrüse und anderen jodhaltigen tierischen Stoffwechselprodukten (Thyroxin, Jodgorgosäure u.s.w.). Während in dem bei 280° - 281° schmelzenden stereoisomeren Tyrosinan sich schon in ammoniakalischer Lösung leicht vier Jodatome in die aromatischen Kerne einführen lassen, und ein 2,6-Dijodtyrosinan, Schmp. 178° (Formel XXIII



(XXIII)

gebildet wurde, blieb bei dem Tyrosinan vom Schmelzpunkt 293°-294° bei gleicher Behandlung die Substituition bei erheblich niedrigerem Jodgehalt stehen. Man erhält hier ein 2,6-Dijodtyrosinan vom Schmelzpunkt 234° erst bei Jodierung in natronalkalischer Lösung. Daraus kann man mit einiger Wahrscheinlichkeit den Schluss ziehen, dass das Tyrosinan, dessen Schmelzpunkt bei 293° - 294° liegt, die stereoisomere cis-Form ist, bei der eine räumliche Behinderung der Jodierung verständlich wäre, während eine solche Raumbehinderung bei der trans-Form, der demnach das bei 280° - 281° schmelzende Tyrosinan entsprechen würde, nicht eintreten kann.

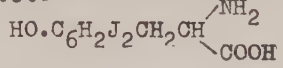
Die beiden besagten Formen würden folgenden beiden Formelbildern entsprechen Anm.):



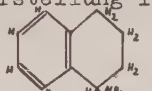
19) G. T h i e s , l.c.

Anm.) Der starke Strich in den Formeln bedeutet die Ebene des Glycinanringes.

Meinen weiter oben dargelegten Vorschlag zur Nomenklatur der α-Aminocarbonsäureanhydride zufolge kann das 2,6-Dijodtyrosinanhydrid (2,6-Dijodtyrosinan) auch als Jodgorgan bezeichnet werden, da dieses sich von der in der Gorgoschnecke vorkommenden Jodgorgosäure ableitet.

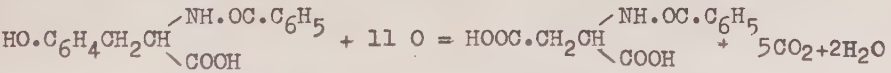


Durch die Nachbarschaft zweier Jodatome zu den beiden Phenolgruppen in den 2,6-Dijodtyrosinanen (Jodgorgan) sind diese Phenolgruppen so sauer geworden, dass die Jodgorgane sich schon in Bikarbonat lösen und mit Aminen beständige Salze geben, z.B. gibt das rac. Jodgorgan (F.178°) mit der rechtsdrehenden Form des 5-Tetralylamins, über dessen Darstellung im Versuchsteil berichtet wird,

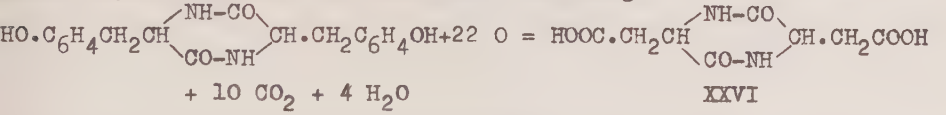


ein kristallinisches Salz, das sich durch fraktionierte Kristallisation aus Dioxan in optisch aktive Bestandteile zerlegen lässt. Aus diesen Salzen wurden durch Fällung mit Mineralsäuren optisch aktive Jodgorgane gewonnen. Obgleich infolge der starken Färbung der Lösungen und der Kleinheit der abgelesenen Drehwinkel die Werte für die spezifische Drehung noch nicht genau genug sind und durch weitere Versuche geprüft werden müssen, so ist doch der Beweis geliefert, dass die stereoisomeren Jodgorgane in optische Antipoden zerlegbar sind und indirekt, dass die mit den stereoisomeren Jodgorganen in genetischer Beziehung stehenden stereoisomeren Tyrosinane analog in optisch aktive Komponenten gespalten werden können. In den tierischen und pflanzlichen Organismen kann daher wohl ebenfalls das Auftreten von vier durch Stereomerie und optische Aktivität verschiedenen Tyrosinanen angenommen werden.

Es war nun weiterhin von Interesse, durch Abbau der Tyrosinane zu anderen einfachen "Anen" (Diacipiperazinen) zu gelangen. S. G o l d s c h m i d t [20]) hat durch oxydativen Abbau von N-Benzoyl-l-Tyrosin, optisch aktive Asparaginsäure erhalten, und zwar nach der Gleichung:



Analog kann man erwarten, dass Tyrosinan zum "An" der Asparaginsäure oxydierbar sein wird nach der Gleichung



XXVI

und also auch stereoisomere Asparaginane aus den stereoisomeren Tyrosinanen darstellbar sein würden. Ich habe in dieser Richtung einstweilen aber nur Tastversuche anstellen können, weil mir bisher von den stereoisomeren Tyrosinanen und deren optischen Antipoden nur kleine Mengen zur Verfügung standen, denn die experimentelle Ausarbeitung der gesamten, w.o. skizzierten synthetischen Methodik war mit dem Verbrauch erheblicher Substanzmengen verknüpft, die jeweils aus den angegebenen einfachen Grundstoffen im Laboratorium aufgebaut werden mussten.

---

20) S. G o l d s c h m i d t u. G. Freyss, B.66, 784 (1933)

Auch sind rac. Asparaginane, $HOOC.CH_2CH\begin{matrix}NH\text{-}CO\\CO\text{-}NH\end{matrix}CH.CH_2COOH$

die ich zum Vergleich mit den Abbauprodukten der rac. Tyrosinane brauche, nicht oder nur sehr unvollkommen in der Literatur beschrieben.

Daes im Bereich der Aufgaben der vorliegenden Arbeit lag, auch noch für weitere Eiweiss-spaltprodukte bessere synthetische Methoden zu ermitteln, habe ich dies für die Asparaginsäure und ihre Anhydride versucht.

G. S c h r o e t e r [21] und Mitarbeiter haben gefunden, dass Malonsäuremethylester sich mit Chloral glatt zu Chloralmalonsäuremethylester (Formel XXVII) vereinigt, und dass letzterem durch Eintragen in konzentrierte Schwefelsäure ein Mol Wasser entzogen wird. Es bildet sich dabei der sehr gut kristallisierende Chloralidenmalonsäure-methylester (XXVIII)

$$CCl_3.CH\begin{matrix}OH\\CH.(COOCH_3)_2\end{matrix} \xrightarrow{-H_2O} CCl_3.CH{=}{=}C.(COOCH_3)_2$$

XXVII XXVIII

Da sowohl Chloral (aus Acetaldehyd und Chlor) als auch Malonsäuremethylester (aus Cyanessigsäure) relativ wohlfeil darstellbar sind, so schien mir in diesem Produkt ein für meinen Zweck geeignet Ausgangsstoff vorzuliegen.

Ich fand, dass sich Chloraliden-malonsäuremethylester (Formel XXVIII) mit Ammoniak bei gewöhnlicher Temperatur glatt zu einem basischen Additionsprodukt (Formel XXIX) vereinigt:

$$Cl_3C.CH{=}{=}C(COOCH_3)_2 + NH_3 \longrightarrow Cl_3C.CH\begin{matrix}NH_2\\CH(COOCH_3)_2\end{matrix} \quad (XXIX$$

(XXVIII)

das schon als Derivat der Asparaginsäure, nämlich als das Orthotrichlorid einer Asparagincarbon-dimethylester-säure, betrachtet werde kann. Durch Verseifen mit Mineralsäure wird dieses Produkt glatt in das Orthotrichlorid der Asparaginsäure verwandelt (Formel XXX)

$$Cl_3C.CH\begin{matrix}NH_2\\CH_2.COOH\end{matrix}$$

(XXX),

das u.a. durch seinen wohlkristallisierten, im Vakuum unzersetzt destillierenden Methylester (Formel XXXI)

$$CCl_3CH\begin{matrix}NH_2\\CH_2COOCH_3\end{matrix}$$

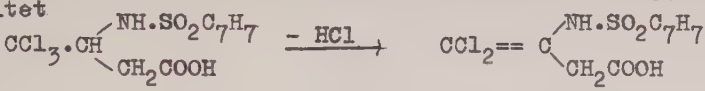
(XXXI)

charakterisiert worden ist.

---

21) G. S c h r o e t e r Ann.d.Chem. 426, 1 (1921)
V o s s e n , Inaug.Diss., Bonn (1910)

Der weitere Plan musste sein, in diesem Orthotrichlorid die CCl_3-Gruppe zur Carboxylgruppe zu verseifen. Ich hoffte, dass die Einführung einer Acetyl- oder Arylsulfongruppe in die Aminogruppe des Asparaginsäure-orthotrichlorids, die ohne Schwierigkeit gelingt, diese Verseifung der CCl_3-Gruppe in die Carboxylgruppe erleichtern würde. Das war aber nicht der Fall, bei der Einwirkung von Alkalien verschiedener Art und unter verschiedenen Bedingungen wurde vielmehr z.B. die Ts-aminogruppe (s.Formel XXXII) grossenteils als Toluolsulfamid abgespalten. Dieser Vorgang dürfte so zu formulieren sein, dass das Alkali ein Chloratom der CCl_3-Gruppe mit dem H-Atom der benachbarten CH-Gruppe als HCl abspaltet



(XXXII) (XXXIII)

und dass das so entstehende "En-Ts-amid" (Formel XXXIII) weiter zerlegt wird.

Ich habe versucht, die Hydrolyse der CCl_3-Gruppe katalytisch durch Zugabe von Ammoniumjodid oder Trimethylammonjodid zu erleichtern in der Annahme, dass damit die Chloratome durch die reaktiveren Jodatome ersetzt würden. Ich bin aber auch auf diesem Wege noch nicht zu erstrebten Endziele gelangt, so dass weitere Versuchsreihen erforderlich sind.

Gelegentlich dieser letzten Versuche habe ich aber Beobachtungen gemacht, die anderweitig interessant und daher hier kurz zu referieren sind.

Ich bedurfte zur Herstellung des Ammoniumjodids und der Alkylammoniumjodide Jodwasserstoff. Jodwasserstoff ist nun am bequemsten und sehr rein aus Tetralin durch Erwärmen mit Jod herstellbar [22].

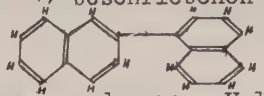
Diese Methode ist deshalb bemerkenswert, weil Jod an sich im Gegensatz zum Chlor und Brom mit Benzol oder alkylierten Benzolen bekanntlich nicht reagiert. Tetralin wird nun im allgemeinen als dem o-Dimethyl- oder o-Diaethylbenzol nahestehend betrachtet und dürfte demzufolge mit Jod auch nicht reagieren. Da trotzdem Tetralin mit Jod nahezu quantitativ Jodwasserstoff gibt, wurde wohl früher angenommen, dass die Tendenz des Tetralins zum Zerfall in Naftalin und vier Atome Wasserstoff die Bildung von Jodwasserstoff ermöglicht. Aber in der Lösung, welche hinterbleibt, nachdem aus Tetralin und Jod letzteres als Jodwasserstoff ausgetrieben ist, konnte ich kein Naftalin nachweisen, es wurden dagegen Bis-Tetralyle, $C_{10}H_{11}.C_{10}H_{11}$ und höhere Polymerisationsprodukte des Tetralylrestes, $(C_{10}H_{11})_x$, gefunden.

Die Struktur der Bis-Tetralyle wurde durch Dehydrierung mittels Schwefel oder Selen festgestellt, wobei aus diesen Dinaftyle entstanden, welche über ihre Pikrate getrennt und identifiziert werden konnten. Es wurde nun gefunden, dass das Dehydrie-

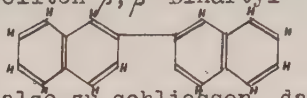
---

22) I. H o u b e n , I. Badler, W. Fischer, B.69, 1772 (1936)
Joh. B o e d l e r , D.R.P. 405376 (1922)

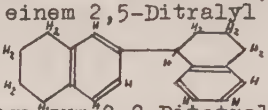
rungsgemisch hauptsächlich aus dem von S m i t h [23] und W e g s c h e i d e r [24] beschriebenen α,β-Dinaftyl



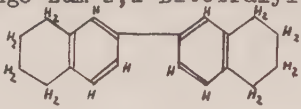
und in geringerer Menge aus dem von U l l m a n n [25] und anderen Forschern dargestellten β,β-Dinaftyl



bestand. Hieraus ist also zu schliessen, dass das Jod das Tetralin hauptsächlich zu einem 2,5-Ditralyl

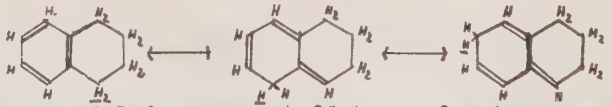


und in geringerer Menge zum 2,2-Ditetralyl



dehydriert hat.

Dass also bei der Behandlung von Tetralin mit Jod kein Naftalin, sondern Bis-Tetralyle entstehen, ist für die Beurteilung der Struktur dieses Kohlenwasserstoffs von grossem Interesse. G. S c h r o e t e r [26] und Mitarbeiter haben schon an anderen Beispielen gezeigt, dass dem Tetralin nicht die starre Formel eines 1,2,3,4-Tetrahydronaftalins zukommt, sondern dass dieser hydrierte Kohlenwasserstoff zu Desmotropien neigt, in dem ein α-ständiges H-Atom nach dem ortho- oder paraständigen C-Atom im aromatischen Ring zu schwingen vermag. In den Grenzfällen einer solchen Schwingung treten "chinoide" Desmotropieformen des Tetralins auf entsprechend dem Schema:



Wird nun das pendelnde Wasserstoffatom auf seinem Wege um das Molekül vom Jod abgefangen, so treten die beiden Tetralylreste unter Herstellung der normalen Tetralinformeln zu dem dem β,β- und α,β-Dinaftyl entsprechenden 2,2- und 2,5-Bis-Tetralyl zusammen.

- - - - - - - - -

23) S m i t h , Soc. 35, 227
24) W e g s c h e i d e r , B.23, 3199
25) U l l m a n n , J.pr.Ch. 332, 50
26) G. S c h r o e t e r , A.426, 1 (1922)

Die bisher geschilderten Ergebnisse meiner Arbeit enthalten, besonders soweit sie das Eiweissgebiet betreffen, mannigfache Anregungen zu weiteren Forschungen in den angegebenen Richtungen. Z.B. wird die Frage zu beantworten sein, ob die spontane Umwandlung des Glycinmethylesters in polymere Anhydride des Glycins $\left(\begin{matrix} H_2C \\ | \\ OC \end{matrix}\!\!>\!\!NH\right)_x$ sich auch auf die Ester mit den homologen Alkoholen und auch auf die Ester der homologen Aminosäuren und weitere Eiweißspaltprodukte erstreckt, und es werden solche Produkte ernährungsphysiologisch untersucht werden müssen.

Es wird weiter danach geforscht werden müssen, ob sich stereoisomere "Ane" (Diacipiperazine), die ich bei dem Tyrosinan erstmalig nachgewiesen habe, auch bei anderen Körpern dieser Reihe, besonders bei solchen, die aus zwei verschiedenen Aminosäuren, wie Alanin und Tyrosin u.s.w. aufgebaut sind, auffinden lassen.

Im Zusammenhang damit werden die praktisch synthetischen Methoden, für die meine Arbeit bisher nur einige neuere Grundlagen gibt, weiter ausgebaut werden müssen. z.B. scheint mir, dass die aus Acetylen so leicht gewinnbare Acetaldehyd-disulfosäure [27] die sich sehr glatt in α-Disulfomilchsäure

$$(HO_3S)_2CH - CH\begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ COOH \end{matrix}$$

verwandeln lässt [28], sich auch in Cysteinsäure und Cystein wird umwandeln lassen. Man wird auch noch weiter nach solchen wohlfeilen und geeigneten Ausgangsstoffen suchen müssen, um für das Problem der Ernährung auf synthetischem Wege ausreichende Grundlagen zu gewinnen.

---

27) G. Schroeter, D.R.P. 632610
28) Privatmitteilung von G. Schroeter

Experimenteller Teil.

Anordnung:

Seite

A. Synthese von Glycinan (Diacipiperazin) und polymeren Glycinanhydriden .....

1. Darstellung von p-Toluolsulfonglycin 22

2. Darstellung von p-Toluolsulfonglycyl-p- ..... Toluolsulfonglycin und p-Toluolsulfonglycinan 22

3. Darstellung von p-Toluolsulfonglycin-methylester 23

4. Chlorsulfonsäurespaltung des p-Toluolsulfonglycin-esters zu Glycinmethylester-N-sulfonsäure 23

5. Rückgewinnung des p-Toluolsulfamids 23

6. Alkoholyse der Glycinmethylester-N-sulfosäure und Darstellung von Glycinmethylester-Chlorhydrat 24

7. Darstellung von Glycinan (Diacipiperazin) .....
   a) In kleinen Mengen 25
   b) In grossen Mengen, polymeres Glycin-α-lacton .. 26

B. Synthese von stereoisomeren Tyrosinanen und deren Abkömmlingen .....

1. Reinigung des technischen p-Oxybenzaldehyds 28

2. Darstellung von 3,6-p-Acetoxybenzyliden-glycinan . 28

3. Darstellung von Acetyltyrosinan 28

4. Verseifung des Acetyltyrosinans zum Tyrosinan ....
   a) Mit Alkali 29
   b) Mit Ammoniak 29

5. Trennung der isomeren Tyrosinane 30

6. Isomere Tetra-acetyl-tyrosinane 30

7. Verseifung der isomeren Tetra-acetyl-tyrosinane zu isomeren Tyrosinanen .....
   a) Das hochschmelzende Isomere 31
   b) Das niedrig schmelzende Isomere 31

8. Methoxyphenylalaninane .....
   a) Methylierung des hochschmelzenden Tyrosinans .. 32
   b) Methylierung des niedrig schmelzenden Tyrosinans 32

9. O-Benzolsulfon-tyrosinane .....
   a) Benzolsulfonierung des hochschmelzenden Tyrosinans 32
   b) Benzolsulfonierung des niedrig schmelzenden .... Tyrosinans 33

C. Tetrajodtyrosinane (Jodorgane) .....

1. Jodierung des hochschmelzenden Tyrosinans .....
   a) In Alkalilauge 34
   b) In ammoniakalischer Lösung 34

Seite

2. Jodierung des niedrig schmelzenden Tyrosinans 35
3. O-methylierte Jodgorgane .....
   a) Methylierung des hochschmelzenden Jodgorgans ... 35
   b) Methylierung des niedrig schmelzenden Jodgorgans 35
4. O-Acetyljodgorgane .....
   a) Acetylierung des hochschmelzenden Jodgorgans ... 36
   b) Acetylierung des niedrig schmelzenden Jodgorgans 36
5. Darstellung von d- und l- 5-Tetralylamin 36
   a) l-Tetralylamin-d-bitrartrat 37
   b) d-Tetralylamin-d-bitrartrat 37
6. Trennung der optischen Isomeren des niedrig schmelzenden Jodgorgans 38

D. Versuche zur Darstellung von Asparaginsäure.....

1. Darstellung von Asparagincarbonsäure-dimethylester-orthotrichlorid 39
2. Darstellung von Asparaginsäure-orthotrichlorid 39
3. Darstellung von Asparaginsäure-orthotrichlorid-methylester 40
4. Darstellung von N-Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid-methylester 41
5. Darstellung von N-Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid 41
6. Versuche zur Verseifung der CCl_3-Gruppe 42
   a) Mit Natrium 42
   b) Mit Trimethylamin 42
   c) Mit Hydrazinhydrat 42
7. Darstellung von Trimethylammoniumjodid 43
8. Isolierung des Bis-Tetralylgemisches aus Tetralin und Jod 43

- - - - - - -

A. Synthese von Glycinan (Diacipiperazin) und polymeren Glycinanhydriden.

1. Darstellung von p-Toluolsulfonglycin (Formel III).

333 g p-Toluolsulfamid (1,5 Mol + 33% Überschuss) und 144,6 g 98%ige Chloressigsäure (1,5 Mol) wurden in 1010 cc 3 n-Natronlauge (3 Mol + 10% Überschuss) gelöst und solange zum Sieden erhitzt, bis die Lösung nahezu neutral reagierte. Durch Titration kleiner Proben, welche in Abständen der Lösung entnommen wurde, liess sich der Zeitpunkt leicht bestimmen, an dem die Alkalität nicht mehr sank. Dann wurde das Erhitzen abgebrochen. Beim Erkalten fiel ein grosser Teil des Überschusses an p-Toluolsulfamid aus, der Rest kristallisierte, als die Lösung mit Salzsäure neutralisiert wurde. Das Amid wurde abgesaugt; auf diese Weise konnten 78 g p-Toluolsulfamid wiedergewonnen werden, 255 g waren demnach in Reaktion getreten. Durch Ansäuern mit überschüssiger Salzsäure fiel aus der klar filtrierten Lösung das p-Toluolsulfonglycin aus. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute betrug 260 g. Durch Einengen der Mutterlauge konnten noch 68 g gewonnen werden, so dass die Gesamtausbeute 328 g, d.h. 95% der Theorie, betrug. Eine Probe aus Wasser 1 : 4 umkristallisiert zeigte dann den Schmelzpunkt 147° - 148°.

2. Darstellung von p-Toluolsulfonglycyl-p-Toluolsulfonglycin (Formel XI) und p-Toluolsulfonglycinan (Formel VIII).

23 g p-Toluolsulfonglycin (10MMol) wurden mit der submolaren Menge von 8,5 g Thionylchlorid in 300 cc Chlorbenzol 5 Stunden lan unter Rückflusskühlung erhitzt. Der abgespaltene Chlorwasserstoff wurde in eine Wasservorlage hinübergeleitet. Nachdem die Gesamtmenge des Chlors als Salzsäuregas abgespalten war, wurde das erkaltete Reaktionsgemisch mit der doppelten Menge Äther (600 cc) versetzt, wobei schwerlösliches Toluolsulfonglycinan (Formel VIII) ausfiel. Es wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen: 6,4 g. Aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert schmolz es bei 275°.

Die ätherische Chlorbenzol-mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand mit wenig eiskaltem Äther digeriert und abgesaugt. Eine Probe dieses Körpers wurde titriert; 0,1678 g verbrauchten 5,8 cc $\frac{n}{10}$ NaOH statt 3,8 cc $\frac{n}{10}$ NaOH für den Fall, dass es reines p-Toluolsulfonglycyl-toluolsulfonglycin und statt 7,3 cc $\frac{n}{10}$ -NaOH wenn es reines p-Toluolsulfonglycin wäre. Hieraus folgt, dass der Chlorbenzolrückstand ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen beider Ts-Aminosäuren ist.

Das Gemisch wurde daraufhin mehrere Male mit heissem Wasser digeriert, wobei das p-Toluolsulfonglycyl-toluolsulfonglycin ungelöst zurückblieb. Es wurde nun nochmals aus Alkohol umkristallisiert und zeigte dann einen Zersetzungsschmelzpunkt von 166°-168°.

Analyse: 0,1534 g brauchten 3,5 cc $\frac{n}{10}$ NaOH;

ber. für $C_{18}H_{20}O_7N_2S_2$ (440) 9.09% NaOH, gef. 9.13%

3. Darstellung von p-Toluolsulfonglycin-methylester ($C_7H_7SO_2NH.CH_2.COOCH_3$).

288,5 g scharf getrocknetes p-Toluolsulfonglycin wurden in 2 Litern 1%iger methanolischer Salzsäure 2 Stunden unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Methanols zurückbleibende Ester erstarrte sofort und wurde im Porzellanmörser zur Beseitigung der anhaftenden Säure mit Bicarbonatlösung verrieben. Ein zu grosser Überschuss an Bicarbonat wurde vermieden, da der Ester darin etwas löslich ist. Der Ester wurde abgenutscht und gründlich mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute beträgt 295,2 g = 95,8%. Eine Probe aus wenig Alkohol umkristallisiert schmolz bei 93° - 94°.

4. Chlorsulfonsäurespaltung des p-Toluolsulfonglycinesters zu Glycinmethylester-N-sulfosäure (Formel V).

243 g p-Toluolsulfonglycin-methylester (1 Mol) wurden bei ungefähr 30° in ein Gemisch von 243 g Chlorsulfonsäure (=136 cc) und 122 g Tetrachlorkohlenstoff (=77 cc), das sich in einem weiten Zylinder mit seitlich angebrachten Einfallstutzen befand, unter dauerndem Rühren mit einem spiralförmigen Eisenrührer allmählich eingetragen. Nach Zugabe von ungefähr 4/5 der Menge erstarrte bald die ganze Masse, so dass mit 150 cc Tetrachlorkohlenstoff verdünnt werden musste, um eine gute Durchmischung zu ermöglichen. Nach Eintragung der letzten Portion wurde das Reaktionsgemisch unter fortgesetztem Rühren noch weitere 2 Stunden im Wasserbade auf 30° - 35° erwärmt. Zum Schluss wurden weitere 70 cc Tetrachlorkohlenstoff zugesetzt und mehrere Stunden stehen gelassen. Die als fester Niederschlag ausgefallene Estersulfosäure wurde auf einer Glasnutsche unter möglichst völligem Ausschluss der Luftfeuchtigkeit abgesaugt, mit Tetrachlorkohlenstoff gründlich gewaschen und scharf abgepresst. Der Rückstand auf der Nutsche betrug 268 g. Durch Trocknung einer Probe im Vakuum wurde die Ausbeute zu 198 g ermittelt (theor.169 g), d.h., dem Körper haften noch trotz gründlicher Wäsche erhebliche Mengen von Chlorsulfonsäure an. Eine Probe wurde zur Reinigung bei Zimmertemperatur in der hinreichenden Menge Methanol gelöst. Beim Abkühlen in einer Eis-Kochsalzmischung kristallisierte die Sulfosäure unverändert aus. Sie wurde abgesaugt und mit wenig trockenem Äther gewaschen.

Analyse: 0,1628 g brauchten 9,6 cc $\frac{n}{10}$ NaOH;

ber. für $C_3H_7O_5NS$(169) 23.67% NaOH, gef. 23.59%

. Rückgewinnung des p-Toluolsulfamids.

Die von verschiedenen Spaltungen gesammelten Chlorsulfonsäure-etrachlorkohlenstoffmutterlaugen wurden zur Zerstörung der Chlor-ulfonsäure vorsichtig auf Eis gegossen. Die Tetrachlorkohlen-tofflösung, die das p-Toluolsulfochlorid, das Nebenprodukt der hlorsulfonsäurespaltung, enthielt, wurde im Scheidetrichter von er wässerigen Säure abgetrennt und durch Schütteln mit Calcium-hlorid getrocknet. In die trockene Lösung leitete man unter Rühr und Kühlen solange Ammoniak ein, bis nichts mehr absorbiert urde. Das ausgeschiedene Gemisch von p-Toluolsulfamid und Salmiak urde abgesaugt und zur Trennung von Ammonchlorid mit 250 cc kalten asers verrieben. Das nicht gelöste Amid wurde abgesaugt, wieder-

holt mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen, bis das abtropfende Waschwasser keine Cl'-Reaktion mehr zeigte. Auf diese Weise konnten 188 g p-Toluolsulfamid zurückgewonnen werden.

6. Alkoholyse der Glycinmethylester-N-sulfosäure und Darstellung von Glycinmethylester-Chlorhydrat. (Formel XII).

Die Gesamtmenge der rohen Glycinmethylester-N-sulfosäure (V) wurde vorsichtig in 325 cc über Kalk destilliertes Methanol eingetragen, wobei ständig gekühlt werden musste, um die Reaktion durch die noch anhaftende Chlorsulfonsäure nicht zu heftig werden zu lassen. Zur Vollendung der Alkoholyse wurde die Lösung 1 1/2 Stunde auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen mit 250 cc trockenem Äther verdünnt.

Unter Kühlung mit einer Kältemischung wurde nun über Schwefelsäure und Phosphorpentoxyd getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet, bis die Gewichtszunahme 31 g betrug. Der entstandene Niederschlag von Esterchlorhydrat wurde abgesaugt, mit einem Gemisch von 10 Teilen Methanol und 20 Teilen Äther und dann mit reinem Äther gewaschen. Die Ausbeute betrug 80,6 g Esterchlorhydrat. Durch wiederholtes Einleiten von Chlorwasserstoff konnten noch 19,6 g Esterchlorhydrat gefällt und isoliert werden.

Um die letzten Reste von Esterchlorhydrat zu gewinnen, musste der Alkohol und Äther abdestilliert und aus dem öligen Rückstand die Methylschwefelsäure durch mehrfaches Schütteln mit Äther zum grössten Teil entfernt werden. In den ausgeschüttelten Rückstand wurde nach dem Verdünnen mit dem gleichen Valumen eines Gemisches von Methanol und Äther zu gleichen Teilen wiederum Chlorwasserstoffgas eingeleitet und auf diese Weise noch 3,8 g Esterchlorhydrat gewonnen. Die Gesamtausbeute belief sich auf 104 g, d.h. rund 83% der Theorie:

Bei Wiederholung des Versuchs mit $\frac{1}{10}$ Mol konnte noch bessere Ausbeute von 93% erzielt werden.

Das Glycinmethylester-chlorhydrat liess sich aus wenig Methanol umkristallisieren. Es zeigte den Schmelzpunkt 175°.

Analyse: Eine Probe des Rohproduktes wurde nach gründlicher Ätherwäsche scharf getrocknet.

0,1437 g brauchen nach Volhard 11,45 cc $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$;

ber. für $C_3H_8O_2NCl$ (125.5) 29.08% HCl, gef. 29.08% HC

Toluolsulfonimido-diessigsäure-methylester:

Der Äther, in dem sich die ausgeschüttelte Methylschwefelsäure befindet, wurde zu deren Entfernung wiederholt, mit Wasser und Bicarbonatlösung geschüttelt. Nach dem Trocknen des von Säure befreiten Äthers wurde dieser bis auf einen kleinen Rest eingedampft. Aus der eingeengten ätherischen Lösung kam bei längerem Stehen auf Eis ein Körper heraus, welcher abgesaugt und mit wenig Tetrachlorkohlenstoff gewaschen wurde. Ausbeute 0,6 g. Zur Entfernung von eventuellen Beimengungen von Toluolsulfonglycinester wurde der Körper in der Kälte mit verdünnter Lauge gewaschen.

Zum Zwecke der analytischen Identifizierung wurde der Toluolsulfonimido-diessigester durch Erwärmen in verdünnter Lauge verseift. Beim Ansäuern mit Salzsäure fiel die p-Toluolsulfonimido-diessigsäure, $C_7H_7SO_2N(CH_2COOH)_2$, aus, welche abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen den Schmelzpunkt 187°-188° 29) zeigte.

Analyse: 0,0344 g brauchen 2,35 cc $\frac{n}{10}$ NaOH;
ber. für $C_{11}H_{13}O_6NS$(284) 27.87% NaOH, gef.27,32%NaOH.

7. Darstellung von Glycinan (Diacipiperazin).

a) In kleinen Mengen.

73 g gesiebtes und scharf getrocknetes Glycinmethylesterchlorhydrat wurden unter ständigem Rühren in 300 cc eines Benzin-Benzolgemisches im Verhältnis 3 : 1 suspendiert. In diese Suspension wurde bei einer Temperatur von 10° - 15° ein Strom von gut getrocknetem Ammoniakgas eingeleitet. Die theoretische Aufnahme von rund 10 g NH_3 konnte nicht unmittelbar durch Wägung festgestellt werden wegen der Flüchtigkeit der Lösungsmittel; auch schloss das entstandene Ammonchlorid noch etwas Glycinesterchlorhydrat ein, denn das Gewicht der abgesaugten und mit 20 cc Benzol und 60 cc Benzin sorgfältig gewaschenen Menge des getrockneten Salzes betrug 36 g, während von reinem NH_4Cl theoretisch nur 31 g erwartet werden konnten.

Die Titration des getrockneten Ammoniumchlorids ergab, dass diesem noch ungefähr 10% Esterchlorhydrat beigemischt sein müssen; 0,0771 g Salzgemisch verbrauchten, nach Mohr titriert, nur 13,6 cc $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$, statt 14,4 cc für reines NH_4Cl. Darum wurde die Salmiakmenge mit warmem Äthylalkohol digeriert, in dem Ammonchlorid schwer, aber Esterchlorhydrat leicht löslich ist. Nach Absaugen des Ammonchlorids und Verdunsten des Alkohols blieben 4,6 g mit Salmiak verunreinigtes Esterchlorhydrat zurück. Es wurde aus 8 cc Äthanol umkristallisiert und schmolz dann bei 173° - 174°.

Analyse: 0,1141 g brauchten 9 cc $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$;
ber. für $C_3H_8O_2NCl$(125.5) 29.09% HCl, gef.28.79% HCl

Die benzin-benzolische Lösung wurde nun dreimal mit je 5 cc und dreimal mit 2 cc Wasser ausgeschüttelt, wobei das Volumen der wässerigen Flüssigkeiten bei den ersten beiden Ausschüttelungen von 5 cc auf 28 cc bezw. 13 cc anstieg, zum Schluss bei der letzten Ausschüttelung mit 2 cc jedoch keine Vermehrung mehr erfuhr. Nach viertägigem Stehen der wässerigen Extraktionen hatten sich kristalline Niederschläge abgesetzt, welche abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet wurden. Die drei ersten Fraktionen hatten zusammen 21,5 g, die drei letzten nur 2,7 g Glycinan ergeben. Am nächsten Tage konnten noch insgesamt 1,3 g abgesaugt werden. Die Mutterlaugen der Fraktionen wurden vereinigt und, da sie noch nach Amin rochen, einige Tage sich selbst überlassen. Tatsächlich fielen auch dann auf Zusatz desselben Volumens Methanol noch 1,4 g Glycinan aus. Zum Schluss wurde die Mutterlauge zur Trockene eingedampft, wobei ein schmieriger Rückstand verblieb, der aber beim

29) H a r t m a n n , Inaug.Diss.Dresden, Techn.Hochsch.

Verreiben mit Methanol eine pulverige Form annahm und sodann abgesaugt wurde. Es wurden auf diese Weise noch 0,9 g Glycinan gewonnen, so dass die Gesamtausbeute sich jetzt auf 27,9 g belief (90% d.Theorie unter Berücksichtigung des wiedergewonnenen Esterchlorhydrates).

b) In grossen Mengen.

140 g Glycinmethylester-chlorhydrat, welches vorher auf dem Wasserbade im Vakuum scharf getrocknet, dann fein gepulvert und gesiebt worden war, wurde in einem Gemisch von 420 cc Benzin und 140 cc Benzol durch starkes Rühren suspendiert. In diese Suspension wurde unter Kühlen ein trockener Ammoniakstrom geleitet, bis 19 g NH_3 absorbiert worden waren. Das ausgeschiedene Ammoniumchlorid wurde unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit abgesaugt und mit 250 cc eines Benzin-Benzolgemisches (3 : 1) sorgfältig gewaschen. Das Benzin-Benzolgemisch wurde dreimal mit je 11 cc und dann noch sechsmal mit je 5 cc Wasser ausgeschüttelt. Aus den Ausschüttelungen hatte sich am nächsten Tage das Glycinan ausgeschieden, welches abgesaugt wurde und nach einer Alkohol- und Ätherwäsche zusammen 23,6 g, also nur 37,1% der Theorie betrug.

Die Menge des von dem Benzin-Benzolgemisch abgesaugten Salzes betrug 94 g, statt theoretisch nur 60 g, wenn der Rückstand reines Ammonchlorid wäre. Darum wurde das Salzgemisch wiederum scharf getrocknet, fein gepulvert, in 250 cc. Benzin-Benzolgemisch (3 : 1) suspendiert und in oben geschilderter Weise nochmals mit trockenem Ammoniakgas behandelt. Eine Aufnahme von NH_3 fand jedoch nicht mehr statt. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen betrug die Menge des demnach unverändert gebliebenen Salzgemisches 91 g. Die Titration einer Probe ergab, dass es 58 g NH_4Cl enthielt.

Zur Herauslösung des Salmiaks wurde die Gesamtmenge mit 230 cc kaltem Wasser digeriert. Der dabei ungelöst gebliebene Anteil wurde abgesaugt. Die Trennung war allerdings nicht vollständig, da sich ein Teil des Glycinumwandlungsproduktes in der Salmiaklösung kolloid gelöst hatte. Der Rückstand betrug nach dem Waschen und Trocknen 19 g.

Der abgesaugte Körper löst sich zum Unterschied von Glycinan in heissem Wasser nicht; es tritt nur eine Quellung ein. Mit Natronlauge und Kupfersulfat gibt der Körper die bekannte Biuretreaktion, was qualitativ auf ein Polypeptid schliessen lässt.

In Eisessig ist er unlöslich. In Ameisensäure und auch in Eisessig-Salzsäure geht er bei längerem Erhitzen in Lösung.

0,5 g dieses Körpers wurden mit 2,5 cc konzentrierter Salzsäure übergossen und unter Zusatz von Eisessig solange bei 40° digeriert, bis alles in Lösung war. Von einer noch vorhandenen geringen Trübung wurde abfiltriert. Am nächsten Tage hatte sich ein kristalliner Niederschlag von Glycylglycin-chlorhydrat $HCl.NH_2CH_2CO.NHCH_2COOH.H_2O$ abgesetzt. Er wurde scharf abgesaugt und im Exsikkator über KOH getrocknet. Ausbeute 0,5 g. Aus Eisessig umkristallisiert kam er in Nadeln heraus. Der Schmelzpunkt war bei 139° - 141°.

Analyse: 0,1047 g brauchten (nach Volhard) 5,6 cc $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$;

ber. für $C_4H_9O_3N_2Cl.H_2O$(186,5) 19.57% HCl,
gef. 19.52% HCl

8,6 g des polymeren Glycinans wurden in 50 cc wasserfreier Ameisensäure gekocht, bis alles in Lösung gegangen war. Es wurde mit Eisessig verdünnt, wodurch ein kleiner kolloidal dispergierter Anteil sich zusammenbaltte und auf diese Weise heiss abgesaugt werden konnte. Aus der klaren Mutterlauge wurde das Lösungsmittel im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation abdestilliert. Durch Zusatz von Äther vermehrten sich die Kristalle. Sie wurden abgesaugt und getrocknet: 5,1 g. Durch vollständiges Abdampfen des Lösungsmittels konnten noch 2,7 g erhalten werden.

2 g von dem so erhaltenen Glycinan wurden aus Wasser (1:4) umkristallisiert.

Molekulargewichtsbestimmung nach Beckmann:

$$Mol = \frac{k.s}{l.d}$$

l (Menge Lösungsm. in kg)	0,02	0,02
s(Substanzm. in g)	0,0403	0,1576
d(Schmelzpunktserniedr.)	0,139	0,533
k(Konstante f.Phenol)	7,3	7,3
Mol gef.	106	108
Für Glycinan Mol ber.	114	

Sehr einfach konnte auch das Glycinan als 1,4-Dioxymethyl-diacipiperazin (N, N'-Dioxymethyl-glycinan) identifiziert werden:

0,13 g des Spaltproduktes wurden in 0,8 g Formol suspendiert. Nach Zugabe von einem Tropfen 2-normaler Natronlauge wurde kurze Zeit zum Sieden erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tage war ein Niederschlag entstanden, der abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und abgesaugt wurde: 0,13 g.

Das 1,4-Dioxymethyl-diacipiperazin wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp.: 179°.

Das durch Spaltung mit Ameisensäure erhaltene Glycinan zeigte keine Biuretreaktion.

B. Synthese von stereoisomeren Tyrosinanan und deren Abkömmlingen.

1. Reinigung des technischen p-Oxybenzaldehyds.

94 g unreiner technischer p-Oxybenzaldehyd wurden in 380 cc Essigester gelöst. Der ungelöst gebliebene Rückstand wurde abgesaugt. Er betrug 5,6 g. Die klare, rotgefärbte Lösung wurde mit 240 cc 40%iger Natriumbisulfitlauge geschüttelt, wobei die Masse unter Wärmeentwicklung bald erstarrte. Der Kristallbrei der Bisulfitverbindung wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Die Ausbeute an lufttrockener Aldehydbisulfitverbindung betrug 155 g, d.h. 94,5% d.Theorie.

Die Bisulfitverbindung wurde portionsweise in 300 cc einer warmen doppeltnormalen Sodalösung eingetragen. Nach dem Erkalten fiel als kristalliner Niederschlag reiner p-Oxybenzaldehyd aus, welcher abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet wurde. Ausbeute 51 g.

Durch Ausschütteln der Mutterlauge mit Essigester, Entfärben des Extraktes mit Tierkohle und Abdestillieren des Essigesters konnten noch 22,8 g farbloser Aldehyd gewonnen werden, so dass die Gesamtausbeute 73,8 g = 78,4% betrug. Schmelzp. 116°.

2. Darstellung von 3,6-p-Acetoxy-benzyliden-glycinan.(Formel XIII)

In einem Porzellanmörser wurden 9 g Glycinan, 23 g p-Oxybenzaldehyd und 25,3 g entwässertes Natriumacetat sorgfältig gemischt und dann in einem Rundkolben mit 45 cc Essigsäureanhydrid gut verrührt. Es machte sich sofort Wärmeentwickelung bemerkbar, nach deren Abklingen das Reaktionsgemisch 8 Stunden lang unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Ölbade bei 120° - 130° erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde das bräunlich gelbe Produkt wiederholt mit Wasser, dann zur Beseitigung des überschüssigen Aldehyds mehrfach mit Alkohol und zum Schluss mit Äther digeriert und abgesaugt. Ausbeute 23,4 g, d.h. 72,2% der Theorie. Eine Probe aus Cyklohexanol umkristallisiert hatte einen Zersetzungsschmp. bei 330° 30). Um den für die katalytische Hydrierung erforderlichen Reinheitsgrad zu erhalten, wurde das Rohprodukt mit 150 cc frisch destilliertem Cyklohexanon ausgekocht.

Aus dem Waschalkohol konnte auf dem Wege über die Bisulfitverbindung der überschüssige p-Oxybenzaldehyd zurückgewonnen werden.

3. Darstellung von Acetyltyrosinan (Formel XVII).

600 g Naftalin wurden in einem 1,6 ltr. Rührautoklaven mit 7 g Ni-Katalysator Anm.) zu Tetralin hydriert. Das bei der Reduktion des Katalysators entstandene Wasser wurde durch Abdestillieren von ungefähr 50 cc Tetralin im Vacuum aus dem Autoklaven beseitigt. Dann wurden 25 g 3,6-p-Acetoxy-benzyliden-glycinan in

30) S a s a k i , l.c.

Anm.) Der Katalysator wurde dargestellt durch Fällung der Carbonate aus einer Lösung von 16 g $Ni(NO_3)_2.6H_2O$, 2 g $CuSO_4.5H_2O$, 1 g $Co(NO_3)_2.6H_2O$ und 0,2 g $PdCl_2.2H_2O$ mittels Soda und Trocknung des sorgfältig gewaschenen Niederschlages bei 130°.

den Autoklaven gegeben und hydriert. Die Reduktion setzte bei 160° ein und war nach ungefähr einer Stunde beendet, nachdem 4,5 atü Wasserstoff aufgenommen wurden und die Temperatur schliesslich bis auf 230° gesteigert worden war.

Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Diacetyltyrosinan mit dem Katalysator abgesaugt und mit Äther gewaschen. Die trockene Substanz wurde in 150 cc warmem Eisessig gelöst und durch Filtration vom Katalysator befreit. Der Eisessig wurde so weit abdestilliert, bis in der Wärme Kristalle erschienen. Beim Abkühlen auf Zimmertemperatur erstarrte die ganze Masse. Das Diacetyltyrosinan wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 15 g F.270°.

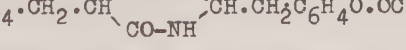
Aus der Mutterlauge wurde der Eisessig vollständig abdestilliert. Der Rückstand wurde mit mineralsaurem Wasser digeriert, um die Katalysatorsalze in Lösung zu halten. Auf diese Weise wurden noch 5,5 g Hydrierungsprodukt gewonnen, so dass sich die Gesamtausbeute auf 20,5 g, d.h. 82% der Theorie belief.

Analyse: 0,2166 g gaben 10,45 cc $\frac{n}{10}$ Essigsäure;

ber. für $C_{22}H_{22}O_6N_2$ (410) 20,97% CH_3CO,

gef. 20,75% CH_3CO

Das Mutterlaugenprodukt erwies sich aber als Mono-acetyltyrosinan.



Es war in Alkali löslich, liess sich aus Äthanol (1:20) umkristallisieren und kam aus dem Alkohol in verfilzten Nadeln heraus. Eine Probe zeigte nach einer zweiten Umkristallisation aus Alkohol den Schmelzpunkt 223° - 224°.

Analyse: 6,148 mg gaben bei 19° und 761 mm 0,4116 cc N_2;

ber. für $C_{20}H_{20}O_5N_2$ (368) 7,61% N, gef. 7.86% N

4. Verseifung des Acetyltyrosinans zum Tyrosinan (Formel XVIII).

a) Mit Alkali: 10,3 g Acetyltyrosinan wurden in wenig Alkohol suspendiert und mit 25 cc 2 norm. Natronlauge versetzt. Die Verseifung setzte sofort unter merklicher Wärmeentwicklung ein - ein eingetauchtes Thermometer stieg auf 35° -, nach Verdünnung mit 25 cc Wasser und gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade ging alles in Lösung bis auf eine kleine Trübung, welche abfiltriert wurde. Die freien Tyrosinane wurden durch Einleiten von Kohlendioxyd in die klare alkalische Lösung gefällt. Die Ausbeute betrug 8,1 g = 99% d.Theorie.

In derselben Weise liessen sich die Tyrosinane aus dem Monoacetylprodukt (s.w.o.) gewinnen.

b) Mit Ammoniak: 15,5 g Diacetyltyrosinan wurden mit 150 cc 25%igem Ammoniak geschüttelt, schwach erwärmt und 3 bis 4 Stunden sich selbst überlassen. Beim Verdünnen mit Wasser ging der

grösste Teil des Verseifungsproduktes in Lösung; der Rest löste sich auf Zusatz einiger cc konzentrierten Ammoniaks. Durch Verdunsten des Ammoniaks wurde das Gemisch der isomeren Tyrosinane in schönen Nadeln gefällt. Ausbeute 12 g = 97,2%.

5. Trennung der isomeren Tyrosinane.

11,5 g Tyrosinangemisch wurden in 180 cc Eisessig erhitzt. Dabei ging das niedrig schmelzende Isomere in Lösung, das nicht gelöste hochschmelzende Tyrosinan wurde heiss abgesaugt: 2,5 g.

Aus dem Eisessig kristallisierten beim Erkalten 6,77 g des niedrig schmelzenden Tyrosinans aus. Durch Abdestellieren des Eisessigs konnte noch die restliche Menge Tyrosinan gewonnen werden, die sich durch nochmalige Behandlung mit Eisessig in 0,58 g hochschmelzendes und 0,86 g niedrig schmelzendes Produkt zerlegen liess, so dass die Gesamtausbeute an hochschmelzenden Isomeren 3,08 g und an niedrig schmelzenden Isomeren 7,63 g betrug.

Das hochschmelzende Tyrosinan liess sich aus wasserfreier Ameisensäure (1 : 50) umkristallisieren und zeigte dann den Schmelzpunkt 293° - 294° (Zersetzung), während das niedrig schmelzende aus Eisessig (1 : 13) oder aus 94%iger Ameisensäure (1 : 10) umkristallisiert werden konnte und dabei in seidenglänzenden Nadeln herauskam, die bei 279° schmolzen. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Eisessig stieg der Schmelzpunkt auf 280° - 281°.

Analyse des hochschmelzenden Tyrosinans.(F.293° - 294°):
6,193 mg gaben bei 24° und 760 mm 0,4567 cc N_2;
ber. für $C_{18}H_{18}O_4N_2$ (326) 8,58% N, gef. 8,48% N

Analyse des niedrig schmelzenden Tyrosinans(F.280° - 281°):
5,758 mg gaben bei 23° und 753 mm 0,4214 cc N_2;
ber. für $C_{18}H_{18}O_4N_2$ (326) 8,58% N, gef. 8,36% N

6. Isomere Tetra-acetyltyrosinane (Formel XXIIa u. XXIIb).

10 g Diacetyltyrosinan wurden in 100 cc Essigsäure-anhydrid unter Rückflusskühlung eindreiviertel Stunde lang gekocht. Es trat alsbald klare Lösung ein, aus der nach dem Erkalten und längerem Stehenlassen 3,5 g hochschmelzendes Tetra-acetyltyrosinan herauskamen. Es wurde abgesaugt, mit wenig Essigsäure-anhydrid und Äther gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig (1:5) zeigte es den Schmelzpunkt 208° - 210°.

Die Essigsäure-anhydrid-mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft. Es hinterblieb ein öliger Rückstand, welcher beim Verreiben mit Äther, dem etwas Alkohol zugesetzt war, pulverig wurde. Ausbeute 7,16 g. Aus dem Waschäther konnte noch 1 g gewonnen werden. Die Gesamtausbeute betrug demnach 8,16 g. Das niedrig schmelzende Isomere wurde zweimal aus Äthanol (1 : 8) umkristallisiert. Durch Filtration der heissen Lösung konnte noch etwas hochschmelzendes Produkt abgetrennt werden. Das so erhaltene niedrig schmelzende Tetra-acetyltyrosinan hatte einen Schmelzpunktintervall von 130° - 135°. Nach nochmaliger Umkristallisation aus Alkohol zeigte es einen Schmelzpunkt von 136° - 138°.

Das Verhältnis der Isomeren ist nach den obigen Zahlen annähernd 1 : 2.

Analyse des hochschmelzenden Tetra-acetyltyrosinans (208° - 210°).

6,633 mg gaben bei 24° und 765 mm 0,333 cc N_2;

ber. für $C_{26}H_{26}O_8N_2$ (494) 5.67% N, gef. 5.74% N

0,1694 g gaben 13,65 cc $\frac{n}{10}$ Essigsäure; ber. 34.84% CH_3CO, gef. 34.65% CH_3CO.

Analyse des niedrig schmelzenden Tetra-acetyltyrosinans (138° - 140°).

0,2282 g gaben 18,25 cc $\frac{n}{10}$ Essigsäure; ber. für $C_{26}H_{26}O_8N_2$ (494) 34,81% CH_3CO, gef. 34,39% CH_3CO.

7. Verseifung der isomeren Tetra-acetyltyrosinane zu isomeren Tyrosinanen (Formel XXIa u. XXIb).

a) Das hochschmelzende Isomere (208° - 210°): 1 g hochschmelzendes Tetra-acetyltyrosinan wurde in 8 cc einer Mischung von 1 Teil rauchender Salzsäure und 5 Teilen Eisessig kurze Zeit gekocht. Nach dem alles in Lösung gegangen war, setzte bald eine Ausscheidung plättchenförmiger Kristalle ein, die durch Eiskühlung vervollständigt wurde. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen wurden 0,56 g Tyrosinan erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 85% der Theorie. Eine Probe wurde aus wasserfreier Ameisensäure (1 : 50) umkristallisiert. Beim Erkalten kam der Körper in langen feinen Nadeln heraus und zeigte dann einen Schmelzpunkt 293° - 294°. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus dem durch Trennung der Tyrosinane (s.o.) gewonnenen hochschmelzenden Isomeren zeigt keine Depression.

Analyse: 6,997 mg gaben bei 24° und 757 mm 0,532 cc N_2;

ber. für $C_{18}H_{18}O_4N_2$ (326) 8,58% N, gef. 8,52% N.

b) Das niedrig schmelzende Isomere (F.136° - 138°). 1,5 g des niedrig schmelzenden Isomeren des Tetra-acetyltyrosinans wurden in 10 cc einer Mischung von Eisessig und rauchender Salzsäure im Verhältnis 5 : 1 zehn Minuten lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten zeigten sich schon Kristalle, die sich nach längerem Stehen auf Eis stark vermehrten. Das ausgefallene Tyrosinan wurde abgesaugt und betrug 0,79 g. Durch Abdampfen des Eisessigs und Verreiben des Rückstandes mit Wasser konnten noch 0,07 g Tyrosinan gewonnen werden, so dass die Gesamtausbeute 0,86 g = 86,9% betrug. Aus Eisessig im Verhältnis 1 : 13 umkristallisiert, kommt es in langen Nadeln heraus und zeigt den Schmelzpunkt 279°. Nach zweimaligem Umkristallisieren F.280° - 281°. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus dem Tyrosinangemisch gewonnenen niedrig schmelzenden Isomeren zeigt keine Depression.

Analyse: 7,119 mg gaben bei 24° und 757 mm 0,534 cc N_2;

ber. für $C_{18}H_{18}O_4N_2$ (326) 8,58% N, gef. 8,58% N.

Die wässerige Mutterlauge der Spaltung des Tetra-acetyltyrosinans wurde zur Vertreibung der noch anhaftenden Essigsäure vollständig eingedampft, und der Rückstand in einem cc $\frac{n}{2}$ Salzsäure aufgenommen. Da die saure Lösung durch kleine Spuren von Tyrosinanhydrid noch getrübt war, wurde sie filtriert. Durch Eindampfen der klaren Lösung zur Trockene, Aufnehmen des Rückstandes in wenig Wasser und Zusatz von festem Natriumacetat wurde ein kristalliner Körper gefällt, welcher saure Eigenschaften hatte und sich als Tyrosyl-tyrosin erwies.

Analyse: 0,034 g brauchten zur Neutralisation unter Zusatz von 2 cc Formollösung, 1 cc $\frac{n}{10}$ NaOH;

ber. für $C_{18}H_{20}O_5N_2$ (344) 11.76% NaOH, gef.11.63%

8. Methoxyphenylalaninane.

a) Methylierung des hochschmelzenden Tyrosinans: 0,1 g hochschmelzendes Tyrosinan (293° - 294°) wurden in 0,6 cc Alkohol suspendiert und durch Zusatz von 1 cc norm. Natronlauge in Lösung gebracht. Unter dauerndem Schütteln wurden 0,1 g Dimethylsulfat hinzugegeben. Das Dimethyltyrosinan schied sich bald vollständig aus. Durch Zusatz weiterer Mengen Lauge wurde die am Ende des Prozesses auftretende saure Reaktion beseitigt. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen betrug die Ausbeute 0,1 g Dimethyltyrosinan. Es liess sich aus Eisessig oder Dioxan umkristallisieren und zeigte den Schmelzpunkt 272° - 273° (Zers.).

Analyse: 6,678 mg gaben bei 22° und 750 mm 0,4635 cc N_2;

ber. für $C_{20}H_{22}O_4N_2$ (354) 7.91% N, gef. 7.92% N.

b) Methylierung des niedrig schmelzenden Tyrosinans. 0,16 g niedrig schmelzendes Tyrosinan (F.280° - 281°) wurden mit Alkohol befeuchtet und mit 1,2 cc norm. Natronlauge in Lösung gebracht. Unter Schütteln wurden 0,15 g Dimethylsulfat hinzugegeben. Das methylierte Produkt liess bald die ganze Masse zum Erstarren bringen. Die auftretende saure Reaktion wurde durch Zusatz von Lauge beseitigt. Die Ausbeute betrug nach Absaugen, Waschen und Trocknen 0,16 g niedrig schmelzendes Dimethyltyrosinan.

Das Produkt wurde aus Dioxan (1 : 45) umkristallisiert und schmolz dann bei 265° (unter Zersetzung.)

Analyse: 6,342 mg gaben bei 20° und 760 mm 0, 4215 cc N_2;

ber. für $C_{20}H_{22}O_4N_2$ (354) 7.91% N, gef. 7.74% N.

9. O-Benzolsulfon-tyrosinane.

a) Benzolsulfonierung des hochschmelzenden Tyrosinans: 0,1 g hochschmelzendes Tyrosinan (F.293° - 294°) wurden mit einigen Tropfen Alkohol befeuchtet und mit 0,8 cc norm. NaOH in Lösung gebracht. Unter dauerndem Schütteln wurden 0,13 g Benzolsulfochlorid hinzugegeben. Das benzolsulfonierte Produkt fiel allmählich aus; die am Schluss auftretende saure Reaktion wurde durch Zusatz von Lauge beseitigt. Nach kurzem Stehen wurde abgesaugt, mit Was-

ser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,18 g Dibenzolsulfonyltyrosinan. Es wurde aus Eisessig (1 : 6) umkristallisiert und schmolz bei 247° - 248°.

Analyse: 0,1051 g gaben 0,0836 g $BaSO_4$;

ber. für $C_{30}H_{26}O_8N_2S_2$ (606) 10.56% S, gef.10.87% S.

b) Benzolsulfonierung des niedrig schmelzenden Tyrosinans: 0,16 g niedrig schmelzendes Tyrosinan (F.280° - 281°) wurden mit Alkohol befeuchtet und mit 1,2 cc norm. Natronlauge in Lösung gebracht. Unter Schütteln wurden 0,18 g Benzolsulfochlorid hinzugefügt. Das benzolsulfonierte Produkt fiel allmählich aus. Nach Neutralisation der am Schluss der Reaktion entstandenen Säure wurde das niedrig schmelzende Dibenzolsulfonyltyrosinan abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,24 g. Es wurde aus Eisessig (1 : 5) umkristallisiert und schmolz bei 234°.

Analyse: 0,1143 g gaben 0,0908 g $BaSO_4$;

ber. für $C_{30}H_{26}O_8N_2S_2$ (606) 10.56% S, gef.10.85% S.

C. Tetrajodtyrosinane (Jodgorgane).

1. Jodierung des hochschmelzenden Tyrosinans.

a) In Alkalilauge: 0,16 g hochschmelzendes Tyrosinan (Schmp. 293° - 294°) wurden in 3 cc norm. Natronlauge gelöst. Dazu wurden 5 cc Bicarbonatlösung gegeben, worauf die gelöste Substanz in feiner Verteilung als Natriumsalz wieder ausfiel. Unter dauerndem Schütteln und unter Kühlung auf - 5° bis 0° wurden nun 0,64 g fein gepulvertes Jod in kleinen Portionen hinzugegeben. Anfänglich verschwand das Jod sehr schnell, jedoch verlangsamte sich die Jodaufnahme, nachdem ungefähr zwei Drittel der gesamten Menge hinzugefügt waren. Um die Jodierung auch wirklich vollständig werden zu lassen, wurde das Gemisch über Nacht auf Eis stehen gelassen. Am nächsten Tage wurde die rotbraune alkalische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und einigen Tropfen schwefliger Säure bis zur Kongoreaktion angesäuert. Der aus der farblos gewordenen Lösung ausgefallene gelbe Niederschlag wurde wegen seiner gelatinösen Beschaffenheit abzentrifugiert, mehrere Male mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Ausbeute 0,34 g = 81,8% der Theorie.

In der Mutterlauge und den mit ihr vereinigten Waschwässern wurde auf Grund der Titration einer Probe nach Volhard 0,38 g Jod wiedergefunden. Es sind demnach 0,26 g Jod in das Tyrosinanmolekül hineingegangen (theor. 0,25 g). Die Jodierung ist also vollständig verlaufen. Die Jodierung wurde auch mit grösseren Mengen mehrfach mit dem gleichen Resultat wiederholt.

Das hochschmelzende Jodgorgan liess sich aus einem Gemisch von Dioxan und Eisessig (1 : 1) umkristallisieren. Beim Abkühlen kommt es aus dem Lösungsmittel in breiten, zugespitzten Nadeln heraus. Zersetzungsschmelzpunkt 234° - 235°.

Analyse: 6,644 mg gaben nach Carius 7,508 mg AgJ;

ber. für $C_{18}H_{14}O_4N_2J_4$ (830) 61.20% J, gef. 61.08% J.

b) In ammoniakalischer Lösung: 0,16 g hochschmelzendes Tyrosinan (Schmp. 293° - 294°) wurden in 20 cc 7%igem Ammoniak gelöst. Unter dauerndem Rühren wurden bei einer Temperatur von 0° 6 cc einer 10%igen methanolischen Jodlösung tropfenweise zugegeben. Am Anfang verschwand die Jodfärbung sofort, am Ende der Reaktion blieb sie jedoch bestehen. Nachdem das Reaktionsgemisch 3 Stunden sich selbst überlassen blieb, wurde das Lösungsmittel bei möglichst niedriger Temperatur im Vakuum abgedampft. Der Rückstand, ein hellgelber kristalliner Körper, wurde nach Zusatz von etwas Wasser abgesaugt. Die Ausbeute betrug nach dem Waschen und Trocknen 0,36 g. Die Analyse des Körpers, welcher nach dem Umkristallisieren aus Dioxan einen Zersetzungsschmelzpunkt von 240° - 245° zeigte, ergab, dass es sich um ein Gemisch handelt, welches im wesentlichen aus Trijodtyrosinan und in geringerer Menge Tetrajodtyrosinan bestand.

Analyse: 7,162 mg gaben 7,344 mg AgJ; gef. 55.43% J;

ber. für $C_{18}H_{14}O_4N_2J_4$ (830) 61.20% J,

ber. für $C_{18}H_{15}O_4N_2J_3$ (704) 54.12% J.

Während sich die Jodierung des niedrig schmelzenden Tyrosinans (s.w.u.) auch in ammoniakalischer Lösung ohne weiteres bis zum Tetrajodprodukt vollzieht, bleibt sie, wie die obige Beschreibung zeigt, beim hochschmelzenden Isomeren, sicherlich infolge sterischer Hinderung, im wesentlichen beim Trijodtyrosinan stehen.

2. Jodierung des niedrig schmelzenden Tyrosinans.

0,65 niedrig schmelzendes Tyrosinan (Schmp. 280°- 281°) wurden in 70 cc 7%igem Ammoniak gelöst. Bei einer Temperatur von 0° wurden aus einem Tropftrichter 25 cc einer 10%igen methanolischen Jodlösung unter dauerndem Rühren tropfenweise hinzugegeben. Am Anfang verschwand das Jod sofort, gegen Ende verlangsamte sich die Reaktion, und die Lösung färbte sich braun. Das filtrierte Reaktionsgemisch wurde noch mehrere Stunden sich selbst überlassen. Dann wurde die ammoniakalische Lösung bei möglichst niedriger Temperatur im Vakuum eingedampft, wobei das niedrig schmelzende Jodgorgan als hellgelber kristalliner Körper ausfiel. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,33 g = 80,1% der Theorie.

Zur weiteren Reinigung wurde der Körper in 50 cc heissem Methanol gelöst, filtriert und wieder eingedampft. Das Produkt lässt sich aus Eisessig, Essigester, Methanol und Dioxan (1 : 22) umkristallisieren. Aus Essigester kommt es in rhombischen Tafeln heraus, aus Dioxan umkristallisiert, schmilzt es bei 178° unter Zersetzung.

Analyse: 6,133 mg gaben nach Carius 6,919 mg AgJ;
ber. für $C_{18}H_{14}O_4N_2J_4$ (830) 61.20% J, gef.60.98% J.

3. O-methylierte Jodgorgane.

a) Methylierung des hochschmelzenden Jodgorgans: 0,16 g hochschmelzendes Jodgorgan (Schmp. 234° - 235°) wurden in 2,4 cc $\frac{n}{5}$ - Natronlauge gelöst. Nach Zugabe von 0,06 g Dimethylsulfat wurde die Lösung längere Zeit geschüttelt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,16 g. Das Dimethyljodgorgan wurde aus Eisessig (1 : 6) umkristallisiert und schmolz dann bei 248° - 249°.

Analyse: 6,101 mg gaben nach Carius 6,656 mg AgJ;
ber. für $C_{20}H_{18}O_4N_2J_4$ (858) 59.20% J, gef.58.97% J.

b) Methylierung des niedrig schmelzenden Jodgorgans: 0,2 g niedrig schmelzendes Jodgorgan (Schmp. 178°) wurden in 1,2 cc $\frac{n}{2}$ Natronlauge gelöst. Unter Schütteln wurden 0,07 g Dimethylsulfat eingetragen. Es trat bald eine Fällung des methylierten Produktes ein, die sich bei weiterem Schütteln vermehrte. Eine am Schluss auftretende saure Reaktion wurde durch Zusatz von Lauge beseitigt. Das Dimethyljodgorgan wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,2 g.

Es löste sich in heisser Ameisensäure (1 : 30) und kam beim Erkalten in säulenförmigen Kristallen heraus, die einen Zersetzungsschmelzpunkt von 232° hatten.

Analyse: 5,687 mg gaben 6,206 mg AgJ;
ber. für $C_{20}H_{18}O_4N_2J_4$ (858) 59.20% J, gef.58.99% J.

4. O-Acetyljodgorgane.

a) Acetylierung des hochschmelzenden Jodgorgans: 0,1 g hochschmelzendes Jodgorgan (Schmp. 234° - 235°) wurden in 0,5 cc Essigsäure-anhydrid suspendiert. Nach Zugabe von weiteren 0,25 cc Essigsäure-anhydrid, welche einen Tropfen konzentrierte Schwefelsäure enthielten, löste sich das Jodgorgan beim Digerieren unter Wärmeentwickelung auf, um bald als acetyliertes Produkt wieder auszufallen. Es wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen: 0,09 g. Durch Eindampfen der Mutterlauge und Zerstören des Essigsäure-anhydrids mit Eis konnten noch 0,02 g acetyliertes Produkt gewonnen werden. Das Diacetyljodgorgan wurde aus Eisessig umkristallisiert und schmolz bei 314° unter Zersetzung.

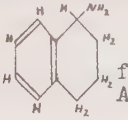
Analyse: 5,618 mg Substanz gaben nach Carius 5,751 mg AgJ;
ber. für $C_{22}H_{18}O_6N_2J_4$ (914) 55.58% J, gef. 55.34% J.

b) Acetylierung des niedrig schmelzenden Jodgorgans: 0,1 g niedrig schmelzendes Jodgorgan (Schmp. 178°) wurden in 1 cc Essigsäure-anhydrid suspendiert. Dazu wurden einige Tropfen schwefelsäurehaltige Essigsäure-anhydridlösung hinzugegeben. Es trat unter Wärmeentwicklung sofort Lösung des Jodgorgans ein. Nach kurzem Stehen wurde vorsichtig Eis zugegeben, wobei das acetylierte Jodgorgan als farbloses Pulver ausfiel. Es wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,11 g. Es liess sich aus Eisessig (1:40) umkristallisieren und schmolz bei 288° - 289° unter Zersetzung.

Analyse: 7,152 mg gaben 7,342 mg AgJ;
ber. für $C_{22}H_{18}O_6N_2J_4$ (914) 55.58% J, gef.55.49% J.

5. Darstellung von d- und l- 5-Tetralylamin (Formel s.Einleitung S

18 g 5-Tetralonoxim [31], welches aus 5-Tetralon und Hydroxylamin dargestellt worden war, wurde in 100 cc Methanol gelöst und mit 367 g frisch bereitetem 3%igen Natriumamalgam reduziert, indem man unter dauerndem Schütteln zu der methanolischen Lösung und dem Amalgam allmählich 36 cc Eisessig zutropfen liess. Das sich im Laufe der Reaktion ausscheidende Natriumacetat wurde durch Zugabe weiterer Mengen Methanol z.T. in Lösung gebracht. Nach Beendigung der Reduktion wurde das Quecksilber im Scheidetrichter abgetrennt, das Methanol im Vakuum abdestilliert, und die wässerige Lösung des Rückstandes alkalisch gemacht. Das in Freiheit gesetzte Amin wurde durch wiederholtes Schütteln der wässerigen Lösung mit Äther extrahiert.

Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Kaliumhydroxyd wurde der Äther abdestilliert und das zurückbleibende rac. 5-Tetralylamin  fraktioniert. Es zeigte einen Siedepunkt Kp_{17} 125° - 127°. Ausbeute 14 g gleich 85,4% d. Theorie.

31) E. L a v e s , Inaug. Diss. Berlin (1924)

17,85 g Weinsäure wurden in 26 g Methanol gelöst. Unter Kühlung wurden 17,5 g rac. 5-Tetralylamin langsam hinzugegeben, wobei sich sofort das Tetralylamin-bitartrat auszuscheiden begann. Zur weiteren Ausscheidung wurde es noch mehrere Stunden auf Eis abgekühlt. Dann wurde abgesaugt. Ausbeute 34,55 g.

a) l-Tetralylamin-d-bitartrat. Die Menge des rac. Tetralylamin-bitartrats wurde in 210 cc heissem Methanol gelöst und zur Kristallisation bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es hatten sich 12 g l-Tetralylamin-d-bitartrat in derben Kristallen ausgeschieden, die bei 187° - 188° unter Zersetzung schmolzen. Durch Einengen der methanolischen Mutterlauge auf ungefähr 80 cc konnten nach längerem Stehen noch 3,87 g Bitartrat vom Schmp. 186° gewonnen werden. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhöhte sich der Schmelzpunkt dann auf 187° - 188°. Die Mutterlaugen der Kristallisation wurden vollständig eingedampft. Der hinterbleibende Syrup erstarrte bald zu einem Kristallbrei. Er wurde mit 15 cc eiskaltem Methanol verrieben und abgesaugt: 10,3 g. Aus dieser Menge konnten durch Auflösen in 20 cc heissem Methanol und Abkühlen auf Zimmertemperatur 0,8 g Bitartrat gewonnen werden, welches nach nochmaligem Umkristallisieren bei 187° - 188° schmolz.

Zur Feststellung des Reinheitsgrades der l-Tetralylamin-bitartratfraktion wurde eine Probe in das 5-Tetralyl-acetamid verwandelt, da dieses eine grosse spezifische Drehung besitzt: 0,3 g Tetralylamin-bitartrat (Schmp. 187° - 188°) wurde mit 0,1 cc 2 n NaOH versetzt und nach Zusatz von 0,1 cc Essigsäureanhydrid unter Kühlung digeriert, bis das Tetralyl-acetamid kristallin ausgeschieden war. Nach dem Verschwinden des Essigsäureanhydrids wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0,18 g 5-Tetralyl-acetamid ($C_{10}H_{11}NH.CO.CH_3$).

0,1635 g Tetralyl-acetamid in 15 cc 96%igem Alkohol gaben bei 23° einen mittleren Drehwinkel α = - 2,68° in einem Rohr von 2 dm Länge.

Die Konzentration war p=1,09.

$$[\alpha]_D^{23} = \frac{100}{l.p} = \frac{268}{2.1,09} \qquad [\alpha]_D^{23} = \underline{- 122,94^\circ}$$

b) d-Tetralylamin-d-bitartrat. Alle methanolischen Mutterlaugen, welche von der Isolierung der l-Komponente des 5-Tetralylamin-bitartrats anfielen (s.o.), wurden eingedampft. Der schmierige Rückstand wurde mit 25 cc Alkohol verrieben und das ungelöst gebliebene Kristallpulver abgesaugt: 10,4 g. Diese Menge wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Sie war aber immer noch nicht racemfrei. Darum wurde die so weit gereinigte Menge, 7 g, in 35 cc Äthanol eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbade digeriert und das ungelöst gebliebene heiss abgesaugt: 5,8 g. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äthanol wurde eine kleine Probe des d-Tetralylamin-bitartrats in das Tetralylacetamid verwandelt (s.o.). Hiervon wurde die spezifische Drehung bestimmt:

0,0622 g d-Tetralyl-acetamid in 2 cc Äthanol gaben bei 24° in einem Rohr von 1 dm Länge einen Drehwinkel von α = + 3,75°. Die Konzentration war p=3,11.

$$[\alpha]_D^{24} = \frac{100}{l.p} = \frac{375}{311} \qquad [\alpha]_D^{24} = \underline{+ 120,6^\circ.}$$

6. Trennung der optischen Isomeren des niedrig schmelzenden Jodgorgans.

0,4 g d-Tetralylamin-bitartrat ($[\alpha]_D$ des entsprechenden Tetralylacetamids = + 120,6°) wurden in 4 cc Wasser gelöst. Dazu wurde 0,1 g festes Kaliumchlorid gegeben, worauf alsbald ein Niederschlag von Weinstein ausfiel, während das Tetralylaminchlorhydrat in Lösung blieb. Durch Zusatz von 1 cc Aceton und längeres Stehenlassen wurde die Fällung vervollständigt. Es wurden auf diese Weise 0,24 g Weinstein ausgefällt (ber. 0,26 g).

Die Lösung des Tetralylamin-chlorhydrats wurde nun zu einer Lösung von 0,5 g niedrig schmelzendes Jodgorgan in 2,4 cc $\frac{n}{2}$ NaOH gegeben. Es fiel sofort ein Niederschlag des Tetralylaminsalzes des Jodgorgans aus, welcher nach kurzem Stehen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde: 0,6 g.

Analyse: 0,1291 g brauchten 2,5 cc $\frac{n}{10}$ H_2SO_4;
ber. für $C_{38}H_{40}O_4N_4J_4$ (Mol = 1124) 28.71%
$C_{10}H_{11}NH_2$, gef. 28.47% $C_{10}H_{11}NH_2$

Aus Dioxan (1 : 7) umkristallisiert zeigten sich unter dem Mikroskop zwei Arten von Kristallen, büschelförmig angeordnete Nadeln und breite Plättchen. Aus Dioxan (1 : 18) umkristallisiert liess sich das Salzgemisch jedoch trennen, es kamen nur die nadelförmigen Kristalle heraus. Sie wurden abgesaugt.

0,0885 g des Salzes in 5 cc Dioxan zeigten bei 23° in einem Rohr von 1 dm Länge einen Drehwinkel von α= + 0,23° im Mittel. Die Konzentration war p=1,77.

$$[\alpha]_D^{23} = \frac{100}{l.p} = \frac{23}{1,77} \qquad [\alpha]_D^{23} = + 13,2°$$

Wegen der Schwerlöslichkeit des Salzes ist der Ablesefehler bei dem kleinen Drehwinkel prozentisch sehr gross. Daher ist auch der Wert der spezifischen Drehung ungenau und muss noch weiter geprüft werden.

Durch längeres Digeriren mit 2 n Salzsäure wurde das Salz zerlegt, das Jodgorgan abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Hiervon wurde die spezifische Drehung bestimmt.

0,0357 g d-Jodgorgan in 3 cc Dioxan zeigten bei 23° in einem Rohr von 1 dm Länge einen mittleren Drehwinkel von α= + 0,09°. Die Konzentration war 1,19.

$$[\alpha]_D^{23} = \frac{100}{l.p} = \frac{9}{1,19} \qquad [\alpha]_D^{23} = + 7,56°$$

Wegen der starken Braunfärbung der Lösungen und der damit verbundenen Undurchlässigkeit für das gelbe Na.-Licht konnte die spezifische Drehung für die l-Komponente des niedrig schmelzenden Jodgorgans noch nicht bestimmt werden.

D. Versuche zur Darstellung von Asparaginsäure.

1. Darstellung von Asparagincarbonsäure-dimethylester-orthotrichlorid (Formel XXIX).

55,7 g Chloraliden-malonsäure-methylester (Schmp. 65°-67°), welcher aus Chloral und Malonsäure-dimethylester sehr leicht darstellbar ist [32], wurden in 150 cc wasserfreiem Methanol suspendiert. Dazu wurden 45 cc einer 8,5%igen wasserfreien methanolischen Ammoniaklösung gegeben, worauf, besonders beim Schütteln, alsbald Lösung eintrat. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tage, als der Ammoniakgeruch verschwunden war, wurde der Methylalkohol vollständig abdestilliert, der ölige Rückstand (60 g) in 200 cc trocknem Äther aufgenommen und die braun gefärbte Lösung durch Schütteln mit Tierkohle entfärbt. In die farblose ätherische Lösung wurde jetzt unter Eiskühlung sorgfältig getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Der zuerst schmierig ausfallende, dann aber allmählich pulverig werdende Niederschlag wurde abgesaugt und wiederholt mit trockenem Äther gewaschen. Ausbeute 58,7 g = 90.7% der Theorie an Asparagincarbonsäure-dimethylester-orthotrichlorid-chlorhydrat. Das Chlorhydrat liess sich aus Aceton (1 : 15) umkristallisieren und schmolz bei 144° - 145° unter Zersetzung.

Analyse: 0,1653 g brauchten 5,35 cc $\frac{n}{10}$ .NaOH (geg. Methylrot)
und 5,35 cc $\frac{n}{10}$.$AgNO_3$ (nach Mohr);
ber. für $C_7H_{11}O_4NCl_4$ (315) 11.59% HCl, gef.11.81% HCl

2. Darstellung von Asparaginsäure-orthotrichlorid (Formel XXX).

a) 0,95 g Asparagincarbonsäure-dimethylester-orthotrichlorid-chlorhydrat (3MM) wurden unter Rückflusskühlung mit 15 cc einer Mischung aus 1 Teil rauchender und 2 Teilen konzentrierter Salzsäure erhitzt. Es setzte sofort eine CO_2-Abspaltung ein. Mit Hilfe eines durch ein Natronkalkrohr geführten Stickstoffstromes wurde das Kohlendioxyd in Barytwasser geleitet, welches sich in zwei hintereinander geschalteten Waschflaschen befand. Nach anderthalbstündigem Erhitzen war im Reaktionskölbchen keine CO_2-Entwicklung mehr zu bemerken. Der Versuch wurde daher abgebrochen, das ausgeschiedene Bariumcarbonat abgesaugt, gewaschen, getrocknet und gewogen. Es waren 0,6 g $BaCO_3$ (ber. 0,59 g).

Aus dem Reaktionskolben wurde die Salzsäure möglichst weitgehend im Vakuum abdestilliert, der kristalline Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Aminosäure durch Zusatz von festem Natriumacetat gefällt. Sie wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet: 0,56 g Asparaginsäure-orthotrichlorid = 90,5% der Theorie.

b) 57,3 g Asparagincarbonsäure-dimethylester-orthotrichlorid-chlorhydrat wurden in 180 cc eines Gemisches von 1 Teil rauchender und zwei Teilen konzentrierter Salzsäure unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach vier Stunden war die Kohlendioxydentwicklung beendet. Nach Abkühlen auf Eis hatten sich Kristalle von Asparaginsäure-orthotrichlorid-chlorhydrat ausgeschieden, welche auf der Glasfritte von der Salzsäure scharf abgesaugt wurden. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Kaliumhydroxyd waren es 37,7 g Chlorhydrat.

---

32) V o s s e n , Inaug. Diss. Bonn, (1910)

Die salzsaure Mutterlauge des Chlorhydrates wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Natriumacetat versetzt. Die freie Aminosäure, welche dabei ausfiel, wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Die Menge betrug 5,4 g, oder auf Chlorhydrat berechnet 6,35 g, so dass insgesamt 44,05 g Asparaginsäure-orthotrichlorid-chlorhydrat erhalten wurden, d.h. rund 100% der Theorie.

Die freie Aminosäure liess sich aus Alkohol, Essigester und Eisessig (1 : 7) umkristallisieren. Schmp. 189° [33]).

Titration der freien Säure:

0,1738 g brauchen 8,5 cc $\frac{n}{10}$ NaOH;

ber. für $C_4H_6O_2NCl_3$ (206.5) 19.37% NaOH, gef. 19.56%

3. Darstellung von Asparaginsäure-orthotrichlorid-methylester (Formel XXXI).

a) 37 g scharf getrocknetes Asparaginsäure-orthotrichlorid-chlorhydrat wurden in 370 cc einer 9%igen methanolischen Salzsäure 8 Stunden lang gekocht. Der Alkohol wurde vollständig abdestilliert. Der feste Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen und dann mit 14 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt. Das ausgefallene Gemisch von Ester und nicht veresterter Säure wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Die Menge betrug 26,5 g. Um den Ester von der Säure zu trennen, wurde das Gemisch mit Äther behandelt, wobei die Säure ungelöst zurückblieb und abgesaugt werden konnte: 4,1 g Säure. Die wässerige Mutterlauge des Gemisches wurde zur Trockene eingedampft und ebenfalls mit Äther extrahiert, um noch vorhandenen Ester zu gewinnen. Die ätherischen Lösungen wurden vereinigt und eingedampft. Der Ester blieb in Form grosser Kristalle zurück. Die Menge betrug 25,3 g. Unter Berücksichtigung der zurückgewonnenen Säure betrug die Ausbeute 86,7%.

Der Ester lässt sich destillieren: Kp_{12} 86° - 88°.
Er löst sich spielend in Äther, Alkohol, Benzol und Chloroform. Er lässt sich aus Petroläther umkristallisieren. Schmp. 54°-55°.

0,5 g Ester wurden in 10 cc trockenem Äther gelöst, In die Lösung wurde unter Eiskühlung trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Das ausgefallene Esterchlorhydrat wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Exsikkator über Kaliumhydroxyd getrocknet: 0,55 g Esterchlorhydrat.

Titration: 0,1252 g brauchten 4,85 cc $\frac{n}{10}$ NaOH (gegen Methylrot; und 4,9 cc $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$

ber. für $C_5H_9O_2NCl_4$(257) 14.20% HCl, gef.14.28%

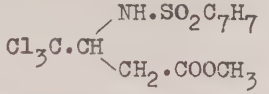
b) 9,35 g Asparaginsäure-orthotrichlorid wurden in 75 cc einer 14%igen methanolischen Schwefelsäure 5 Stunden lang gekocht. Dann wurde der Methylalkohol im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur weitgehend abdestilliert, der ölige Rückstand mit Eis verdünnt und der grösste Teil der Schwefelsäure mit Natronlauge neutralisiert. Dann wurden 6 g Natriumacetat zugegeben, wobei das

33) D i e l s u. S e i b , B.42, 4068

Gemisch von Ester und nicht veränderter Säure ausfiel. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen wurde der Ester wiederum durch Extration des Gemisches mit Äther gewonnen. Es wurden 0,3 g Säure zurückerhalten. Die Ausbeute an Ester belief sich auf 8,55 g = 88,5% der Theorie.

4. Darstellung von N-Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid-methylester.

2,2 g Asparaginsäure-orthotrichlorid-methylester (10 MMol) wurden in 10 cc trockenem Pyridin gelöst. Dazu wurden 2,2 g Toluolsulfochlorid gegeben und das Ganze bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tage wurde das Pyridin abdestilliert, der schmierige Rückstand mit Salzsäure verrieben bis er pulverig wurde und abgesaugt. Nach dem Trocknen wurde zur Beseitigung der Toluolsulfonchlorid-Reste nochmals mit Äther gewaschen. Ausbeute 3,7 g = 100% der Theorie. N-Toluolsulfon-asparagin-orthotrichloridsäure-methylester.



Der Ester lässt sich aus Alkohol (1 : 3) umkristallisieren und schmilzt dann bei 128° - 129°.

Verseifungsanalyse: 0,1422 g Substanz wurden mit Methanol befeuchtet und durch dreistündiges Kochen mit 3 cc $\frac{n}{1}$ NaOH verseift. Der Überschuss an Alkali konnte mit 10,8 cc $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 zurücktritiert werden. Die zur Verseifung verbrauchten fünf Äquivalente Lauge entsprechen demnach 19,2 cc $\frac{n}{10}$ NaOH;

Ber. für $C_{12}H_{14}O_4NCl_3S$ (374.5) 53.40% NaOH, gef. 54.00%

In derselben Lösung wurde dann Cl nach Volhard titriert. Es wurden verbraucht 11,4 cc $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

Ber. für $C_{12}H_{14}O_4NCl_3S$ (374.5) 28,44% Cl, gef. 28,46% Cl

5. Darstellung von N-Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid (Formel XXXII).

0,9 g Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid-methylester wurden 2 Stunden in 6 cc eines Gemisches von Eisessig-Salzsäure (4 : 1) unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und abgesaugt. Ausbeute an N-Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid 0,82 g = 96% der Theorie. Die Säure ist leicht löslich in Alkohol, Methanol, Aceton und Essigester. Aus Eisessig (1 : 3) umkristallisiert schmilzt sie bei 194°.

Titration: 0,1025 g brauchen 2,85 cc $\frac{n}{10}$ NaOH;

ber. für $C_{11}H_{12}O_4NCl_3S$ (360.5) 11.09% NaOH,

gef. 11.12% NaOH

6. Versuche zur Verseifung der CCl_3-Gruppe.

a) Mit Natrium: In eine Lösung von o,37 g (M Mol) N-Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid-methylester in trockenem Toluol wurden o,o23 g (1 M Mol) Natrium eingepresst. Es entstand ein dicker Brei der Natriumverbindung des Esters, welcher im Einschlussrohr auf 140° erhitzt wurde. Die Substanz färbte sich dunkelbraun. Das Toluol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrührt und mit Schwefelsäure angesäuert. Es blieb dabei ein Rückstand von o,18 g, der sich aus Alkohol unter Zusatz der Tierkohle umkristallisieren liess. Der Schmelzpunkt lag bei 128°; es war also unverändertes Ausgangsmaterial.

Aus der wässerigen Mutterlauge kristallisierte bei kurzem Stehen auf Eis Toluolsulfamid aus, das durch seinen Schmelzpunkt von 137° bestimmt wurde.

In der wässerigen Lösung wurde das abgespaltene Chlor nach V o l h a r d bestimmt. Sie verbrauchte 9,7 cc $\frac{n}{10}$-$AgNO_3$, enthielt also ungefähr 1 Atom Cl. Die zugefügte Menge Natrium hat also aus o,33 M Mol Ester das gesamte Chlor abgespalten, wodurch das Molekül unter Abspaltung von Toluolsulfamid zerfällt, während die übrige Menge Ester unangegriffen bleibt.

b) Mit Trimethylamin: o,36 g (1 M Mol) Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid wurden im Einschlussrohr zusammen mit 2 cc einer doppeltnormalen methanolischen Trimethylaminlösung und einer Lösung von o,o8 g Jodkalium in 4 cc Methanol 6 Stunden lang auf 120° - 130° erhitzt. Nach dem Öffnen des Bombenrohres wurde der Alkohol mit dem nicht in Reaktion getretenen freien Trimethylamin in 30 cc $\frac{n}{10}$ Salzsäure überdestilliert. Da 2o.o5 cc dieser Salzsäure zurücktitriert wurden, waren 3 Mol Trimethylamin in Reaktion getreten

Der dunkelgefärbte Destillationsrückstand wurde mit wenig heissem Wasser aufgenommen. Beim Erkalten kristallisierten o,1 g Toluolsulfamid (F.P. 137°) aus.

c) Mit Hydrazinhydrat: o,37 g (1 M Mol) Toluolsulfon-asparaginsäure-orthotrichlorid-methylester wurde mit 1 cc einer 17.75%igen methanolischen Hydrazinhydratlösung eine Viertelstunde lang am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der gelblich gefärbten Lösung wurde durch Zusatz von Eis ein kristalliner Körper gefällt welcher abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde: 0,3 g.

Die Titration ergab, dass 1 Chloratom abgespalten wurde. Das überschüssige Hydrazin wurde mit $\frac{n}{10}$ Jodlösung in Gegenwart von Magnesiumoxyd titriert. Es ergab sich, dass 1 Mol Hydrazin in Reaktion getreten war.

Der bei der Reaktion entstandene kristalline Körper liess sich aus Äthanol im Verhältnis 1:25 umkristallisieren. Nach zweimaliger Reinigung hatte er einen Schmelzpunkt von 199° - 200°. Der Körper wurde nicht näher identifiziert.

Analyse: 5.557 mg gaben bei 22° und 761 mm 0.484 cc N_2.

gef. 10.09% N_2.

7. Darstellung von Trimethylammoniumjodid.

In einem Rundkolben wurden 20 g frisch destilliertes Tetralin in 13 g Jod unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Der durch den Kühler entweichende Jodwasserstoff wurde durch ein mit angefeuchtetem roten Phosphor beschicktes U-Rohr geleitet, hier von mit gerissenem Jod gereinigt und dann in eine Vorlage geleitet, welche mit 55 cc einer 2 n alkoholischen Trimethylaminlösung gefüllt war. Nach einstündigem Erhitzen waren in der Vorlage 18,7 g Trimethylammoniumjodid ausgefallen. (theor. 19,1 n $(CH_3)_3HJ$).

8. Isolierung des Bis-Tetralylgemisches.

Der Tetralinrückstand bei der Jodwasserstoffdarstellung wurde mit Petroläther verdünnt und zur Beseitigung von noch vorhandenem Jod wiederholt mit Thiosulfatlösung geschüttelt. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wurde der Petroläther abdestilliert und der Rückstand der Fraktionierung unterworfen. Bei 12 mm Druck wurden bei siedendem Wasserbad 11,9 g Tetralin überdestilliert, das, wie die Titration einer Probe mit einer $\frac{n}{10}$ Tetrachlorkohlenstoff-Bromlösung zeigte, kein Dialin $C_{10}H_{10}$ enthielt und aus dem auch bei starkem Kühlen kein Naftalin ausgeschieden wurde.

Das im Destillationskolben zurückbleibende zähflüssige Öl, 5,2 g, wurde im Hochvakuum destilliert. Es gingen bei 0,05 mm und 185° - 220° 3,17 g eines grünlich fluoreszierenden Öles über, das bei wiederholter Destillation bei demselben Vakuum einen Siedepunkt von 185° zeigte.

Zum Zwecke der Identifizierung dieses Kohlenwasserstoffes wurde er dehydriert:

1,3 g der Fraktion vom Siedepunkt $Kp_{0,05} = 185°$ wurden in einem Destillationskolben mit 1,6 g Selen in einem Metallbade auf 310° erhitzt. Der entstehende Selenwasserstoff wurde mit Hilfe eines durch die Apparatur geleiteten Stickstoffstromes in eine mit 10 cc normaler Natronlauge gefüllte Vorlage geführt. Nach 7 Stunden war die Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs beendet.

Der Kolbeninhalt wurde mit Äther verdünnt und von noch vorhandenen Selenspuren durch Filtration befreit. Nach teilweisem Abdampfen des Äthers traten in der Lösung Kristalle auf, die abgesaugt wurden: 0,08 g. Sie wurden aus Eisessig umkristallisiert und schmolzen dann bei 178°. Der Körper war also noch verunreinigtes β,β-Dinaftyl, welches nach den Angaben von D e w a r [34]) bei 180° - 181° schmilzt. Der korrigierte Schmelzpunkt liegt nach Cha t t a w a y [35]) bei 187°.

Zur weiteren Reinigung wurde der Kohlenwasserstoff, 0,07 g, in das Dipikrat verwandelt, indem seine heisse alkoholische Lösung mit einer heissen Lösung von 0,15 g in 1 cc Alkohol versetzt wurde. Nach dem Einengen und Abkühlen der alkoholischen Lösung kamen rotbraune Kristalle heraus, deren Menge nach dem Absaugen 0,17 g betrug. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig schmolz der Körper bei 183°. Es handelt sich also um den von F e r k o [36]) und H o m e r [37]) beschriebene β,β-Dinaftyl-pikrat.

34) D e w a r und Jons, Soc. 85, 270
35) C h a t t a w a y , Soc. 65, 657
36) F e r k o , B.20, 662
37) H o m e r , Soc. 91, 1110

Um daraus das freie β,β-Dinaftyl zu erhalten, wurde das gereinigte Pikrat mit verdünntem Ammoniak wiederholt digeriert. Der pulverige Kohlenwasserstoff wurde abgesaugt, sorgfältig mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Er zeigte dann einen Schmelzpunkt von 184° - 185°. Eine aus Eisessig umkristallisierte Probe zeigte unter dem Mikroskop grosse, gelbliche Tafeln.

Die ätherische Mutterlauge des β,β-Dinaftyls, welche noch die Hauptmenge der dehydrierten Substanz enthalten musste, wurde vollständig eingedampft. Es hinterblieb ein zähflüssiges Öl, 0,95 g, welches nach längerem Digerieren mit wenig Äther in einer Eiskochsalzmischung allmählig pulverig wurde. Nach dem Absaugen und Trocknen betrug die Menge der Substanz 0,45 g. Sie wurde zweimal aus Eisessig (1 : 5) umkristallisiert und schmolz dann bei 74° - 75°. Es handelte sich also um das von W e g s c h e i d e r 38) beschriebene α,β-Dinaftyl.

0,2 g α,β-Dinaftyl wurden in 3 cc Alkohol heiss gelöst und mit einer heissen alkoholischen Lösung von 0,45 g Pikrinsäure versetzt. Beim langsamen Abkühlen kristallisierte dann das α,β-Dinaftyl-dipikrat in langen goldgelben Nadeln aus. Es wurde abgesaugt und mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen: 0,4 g. Aus Alkohol umkristallisiert hatte es einen Schmp. 123°.

Analyse des α,β-Dinaftyl-dipikrats: 0,1017 g verbrauchten in methanolischer Lösung gegen Phenolphtalein 2,85 cc $\frac{n}{10}$ NaOH;

ber. für $C_{20}H_{14}(C_6H_3O_7N_3)_2$ (712) 64,32% Pikrinsäure,

gef. 64,17% Pikrinsäure.

- - - - - - - - -

38) W e g s c h e i d e r , B.23, 3199.

Zusammenfassung der Resultate

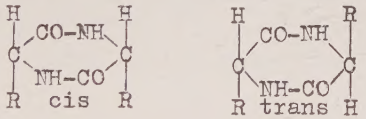
1.) Die Spaltung der synthetischen Arylsulfonglycinane mit Chlorsulfonsäure ergibt sehr reines Glycinan. Die Versuche, Arylsulfonglycine noch leichter als bisher in ihre Anhydride, die Arylsulfonglycinane zu verwandeln, hat zwar insoweit ein positives Resultat gegeben, als sich gezeigt hat, dass solche Anhydride auch aus den Säuren mit submolaren Mengen Thionylchlorid gebildet werden, aber quantitativ habe ich diese Methode bisher noch nicht gestalten können.

2.) Der besonders leicht zugängliche Methylester der Glycinsulfosäure lässt sich in Methylalkohol und durch Salzsäure glatt in Glycinmethylester-chlorhydrat verwandeln.

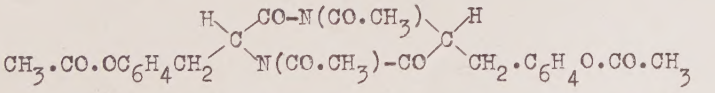
3.) Das Chlorhydrat des Glycinmethylesters wird durch Behandlung mit NH_3 in organischen Lösungsmitteln bei Ausführung der Reaktion in kleinen Mengen in Glycinmethylester verwandelt, der in konzentrierter wässeriger Lösung schnell und glatt Glycinan ergibt.

4.) Diese Glycinanpräparate sind aber nicht rein und unterscheiden sich von reinem Glycinan dadurch, dass sie B i u r e t - R e a k t i o n geben. Bei Behandlung von grösseren Mengen Glysinmethylester-chlorhydrat mit Ammoniak wird dieses die Biuret-Reaktion veranlassende Nebenprodukt Hauptprodukt, und es erwies sich als ein polymeres der Formel $\left\{CH_2 \cdot CO \cdot NH\right\}_x$.

5.) Das aus Glycinan durch Kondensation mit p-Oxybenzaldehyd und darauffolgende katalytische Reduktion u.s.w. synthetisch entstehende rac. Tyrosinan tritt in zwei stereoisomeren Formen (F.281° u. F.294°) auf, das erste Beispiel von Stereoisomerie bei "Anen" (Diacipiperazinen) der Formel



6.) Diese Stereomerie erhält sich auch bei der Bildung von Äthern und Estern des Tyrosinans, besonders auch der Tetraacetylderivate



7.) Durch Jodierung der Tyrosinane erhält man auch stereoisomere Tetrajodtyrosinane, kurz Jodgorgane genannt. Da sich dabei das bei 294° schmelzende Isomere schwerer jodieren lässt als das bei 281° schmelzende, dürfte die erstere die stereoisomere Syn-Form darstellen.

8.) Mittels aktiver Basen lassen sich die Jodgorgane, deren phenolische OH-Gruppen stark sauer sind, optisch spalten.

9.) Durch Einwirkung von kaltem alkoholischen Ammoniak wird Chloralidenmalonsäure-methylester in das Orthotrichlorid der Asparagincarbonestersäure und weiter in das Orthotrichlorid der Asparaginsäure verwandelt, das auf diesem Wege sehr leicht darstellbar ist. Die weitere Umwandlung dieses Orthotrichlorids in die Asparaginsäure selber bedarf noch des weiteren Studiums.

lo.) Bei diesen Studien, für die u.a. Jodwasserstoff gebraucht wurde, der sich am bequemsten aus Tetralin und Jod herstellen lässt, wurde die theoretisch wichtige Beobachtung gemacht, dass Tetralin durch Jod in 2,2- und 2,5-Bis-Tetralyl und weiter in Polymere $(C_{lo}H_{ll})_x$ verwandelt wird.

- - - - - - - - - - -

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Veterinärchemie der Universität Berlin angefertigt. Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor G. S c h r o e t e r , für die Überlassung des Themas sowohl als für die ständige Förderung und Überwachung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Mein Dank gilt auch dem derzeitigen Direktor des Instituts, Herrn Prof. Dr. P. B r i g l , für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Lebenslauf

Ich, Werner Belitz, wurde am 15. März 1906 als Sohn des Schneidermeisters Friedrich Belitz und seiner Ehefrau Bertha, geborene Hannemann zu Berlin geboren.

Ab April 1912 besuchte ich die 69. Gemeindeschule, um dann im Jahre 1918 auf die Robert Zelle-Realschule (X.) überzusiedeln, die ich im Jahre 1922 mit der Reife für Obersekunda verließ. Die drei letzten Schuljahre absolvierte ich auf der Friedrich-Werderschen Oberrealschule zu Berlin und verließ sie dann im Jahre 1925 nach bestandenem Abiturientenexamen. Anschließend bezog ich die Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Meine beiden Verbandexamen legte ich bei Herrn Professor Dr. G. Schroeter ab, der mir dann auch freundlicher Weise das Thema zu meiner Doktorarbeit überließ, die ich nun nach mehrfacher Unterbrechung infolge wirtschaftlicher Schwierigkeiten beendet habe. Seit 2 Jahren bin ich bei Herrn Prof. Dr. G. Schroeter als wissenschaftlicher Assistent tätig.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren: Bodenstein, Eggert, Henning, Hettner, Just, Markwald, Friedrich Meyer, Nernst, Riesenfeld, Schlenk, Ehrhard Schmidt, Schrauth, Schroeter, Schüler, Traube und Wehnelt.

Herstellung: VDI-Verlag GmbH, Berlin NW 7